

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI
KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**

RIGORÓZNÍ PRÁCE

**VISKOELASTICKÉ CHARAKTERISTIKY
MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY AVICELU PH 200**

Hradec Králové, 2008

Marie Skálová

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při vypracování této diplomové práce. Děkuji také ostatním pracovníkům na katedře farmaceutické technologie za ochotu a pomoc.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování této práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

OBSAH

OBSAH	- 1 -
1. ÚVOD	- 2 -
2. TEORETICKÁ ČÁST	- 4 -
2.1. CHARAKTERISTIKA MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY	- 5 -
2.2. VISKOELASTICITA	- 6 -
2.3. METODY PRO MĚŘENÍ VISKOELASTICKÝCH PARAMETRŮ POMOCÍ ELASTICKÉHO ODSKOKU.....	- 7 -
2.3.1. <i>Faktory ovlivňující elastický odskok u tablet</i>	- 9 -
2.3.1.1. <i>Vliv krystalické modifikace léčivé látky</i>	- 9 -
2.3.1.2. <i>Vliv sorbitolu</i>	- 11 -
2.3.1.3. <i>Vliv carrageenanu</i>	- 12 -
2.3.1.4. <i>Vliv maltodextrinu</i>	- 13 -
2.3.1.5. <i>Vliv paracetamolu</i>	- 14 -
2.3.1.6. <i>Vliv řady pomocných látek</i>	- 14 -
2.3.1.7. <i>Vliv rychlosti lisování</i>	- 23 -
2.3.1.8. <i>Vliv fyzikálních parametrů</i>	- 24 -
2.3.1.9. <i>Vliv mazidel, rychlosti lisování a lisovací síly</i>	- 25 -
2.3.1.10. <i>Vliv tlaku</i>	- 26 -
2.4. ÚKOL PRÁCE	- 27 -
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	- 28 -
3.4. POUŽITÉ SUROVINY	- 29 -
3.5. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	- 29 -
3.6. PŘÍPRAVA TABLET A STANOVENÍ PLASTICITY	- 31 -
3.6.1. <i>Příprava tablet pro Creep test</i>	- 31 -
3.6.2. <i>Příprava tablet pro test Stress relaxation</i>	- 35 -
4. TABULKY A GRAFY	- 38 -
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM	- 39 -
4.2. TABULKY	- 41 -
4.3. GRAFY	- 53 -
5. DISKUSE	70
5.4. HODNOCENÍ VISKOELASTICITY U MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY CREEP TESTEM.	71
5.5. HODNOCENÍ VISKOELASTICITY U MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY TESTEM STRESS RELAXATION.....	72
5.6. POROVNÁNÍ VISKOELASTICKÝCH PARAMETRŮ ZJIŠTĚNÝCH CREEP TESTEM A TESTEM STRESS RELAXATION U TŘÍ POMOCNÝCH LÁTEK	73
6. ZÁVĚR	75
6.4. HODNOCENÍ MATERIÁLU CREEP TESTEM.....	76
6.4.1. <i>Parametry elasticity</i>	76
6.4.2. <i>Parametry plasticity</i>	76
6.5. HODNOCENÍ MATERIÁLU TESTEM STRESS RELAXATION	76
6.5.1. <i>Parametry elasticity</i>	76
6.5.2. <i>Parametry plasticity</i>	76
6.6. POROVNÁNÍ VISKOELASTICKÝCH VLASTNOSTÍ U TŘÍ POMOCNÝCH LÁTEK	77
7. SOUHRN	78
8. POUŽITÁ LITERATURA	81

1. ÚVOD

Při lisování tablet se hodnotí tři zákonitosti. První zahrnuje redukci objemu, výšky nebo hustoty tablet na lisovacím tlaku, druhá je zaměřena na studium viskoelastických vlastností materiálu a třetí jsou fyzikální a chemické vazby, které zajišťují kompaktnost tablet. V této práci je pozornost soustředěna na výpočet viskoelastických parametrů u mikrokrystalické celulosy pomocí Creep testu a testu Stress relaxation. Při jednom testu a to Creep testu sledujeme pokles výšky tablety při konstantním lisovacím tlaku, v druhém testu, testu Stress relaxation sledujeme pokles síly v tabletě při konstantní výšce tablety.

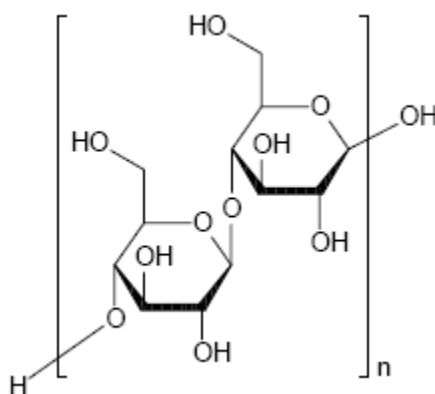
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Charakteristika mikrokrytalické celulosy

Mikrokrytalická celuloza je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza připravená působením minerálních kyselin na alfa-celulosu, získanou jako buničinu z vláknitého rostlinného materiálu.

Jedná se o bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek. Je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v ethanolu, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).¹⁾

Obrázek č. 1.



Mikrokrytalická celuloza je stabilní hygrokopický materiál, který se skladuje v dobře uzavřených nádobách, ve studených a suchých prostorech. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly. Je považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál, avšak konzumace velkého množství celulosy může mít laxativní efekt. Používá se jako absorbent, antiadherent a především jako pomocná látka při výrobě tablet, tedy jako plnivo, bobtnadlo, rozvolňovadlo a to při výrobě tablet jak přes vlhkou granulaci, tak přímým lisováním. Kromě farmaceutické technologie má své využití i v kosmetice a v potravinářství.²⁾

2.2. Viskoelasticita

Viskoelasticita je typickou vlastností, která modifikuje poddajnost materiálu. Zahrnuje elasticitu a plasticitu, což jsou změny, které nastávají při deformaci materiálů (těles). Deformace je změna objemu a tvaru těles způsobená vnější silou. Tyto změny mohou být reverzibilní, vratné nebo ireverzibilní, nevrtané, trvalé.

Elasticita je pružnost neboli elastičnost materiálu. Jedná se o děj reverzibilní, kdy sice dojde k deformaci, ale pouze k pružné, čili po vynulování sil způsobujících tuto deformaci se materiál opět navrátí k původním rozměrům.

Plasticita je viskozita materiálu, čili jakási tvárlost, poddajnost látek. Jde o děj nevratný. Působením vnějších sil dojde k překročení určité meze elasticity a tím dojde k trvalým plastickým deformacím materiálu, čili těleso se již nenavrátí do původních rozměrů.³⁾

Na teorii plastické deformace je založena i teorie vzniku tablet. Tableta vzniká z tabletoviny lisováním. Princip spočívá v tom, že v důsledku působení lisovací síly dojde k překročení oblasti elastické deformace a tím se dosáhne deformace plastické.

Lisování lze charakterizovat dvěma způsoby a to pomocí čtyř stádií, které lze během lisování sledovat, nebo z pohledu chování částic během deformace.

Z hlediska čtyř stádií se jedná o stádium počáteční, stádium zhušťování, stádium elastická deformace a stádium plastické deformace.⁴⁾

1. Stádium počáteční - tabletovina se nachází v matrici, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny v matrici.
2. Stádium zhušťování - na tabletovinu shora působí horní lisovací trn, dochází ke změnám prostorového uspořádání částic, vyplňují se interpartikulární prostory.

3. Stádium elastické deformace - došlo k vyplnění interpartikulárních prostor, částice už nemohou dále ustupovat působící síle, zmenšují se intrapartikulární prostory, výlisek se zhušťuje. Přerušением působení síly se však částice mohou navrátit do původní polohy, platí tedy Hookův zákon.
4. Stádium plastické deformace - přestává platit Hookův zákon, hodnota lisovacího tlaku překonává mez toku a tabletovina se stává plastickou a tvárnou. Deformace je trvalá a vzniká tableta. Tato deformace bývá doprovázena i drcením částic a vytvářením nových mezipovrchů.

Uvedená stádia procesu jsou pouze teoretická.

Z hlediska chování částic během deformace platí, že na počátku lisovacího procesu jsou všechny částice ve stavu volném, po vylisování se část částic nachází ve stavu volném, část ve stavu elastické deformace a část ve stavu plastické deformace.

Pro tablety je ideální 70% plasticity. Není zcela výhodná 100% plasticita, neboť je důležitá přítomnost pórů v tabletě, které zajišťují její rozpad v tekutině.⁵⁾

2.3. Metody pro měření viskoelastických parametrů pomocí elastického odskoku

Pro zjišťování elasticity a plasticity materiálu se používají dvě metody. Jedna zjišťuje energii ze záznamu síla-dráha. Tento záznam vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a lisovací silou horního trnu. Druhá metoda vychází z elastického odskoku.

Jako elastický odskok se označuje zpětná expanze tablety po vylisování. Při lisování působíme na materiál danou lisovací silou, kterou následně vynulujeme, což vede k částečnému navrácení objemu tablety.

Metody, zabývající se elastickým odskokem, sledují buď výšku, nebo průměr tablety. Tyto zaznamenané parametry pak hodnotí a to při maximální lisovací síle ihned po vyjmutí z matrice, či až po 24 hodinách. Výpočet hodnot elasticity je analogický k výpočtu elasticity ze změny výšky tablety.

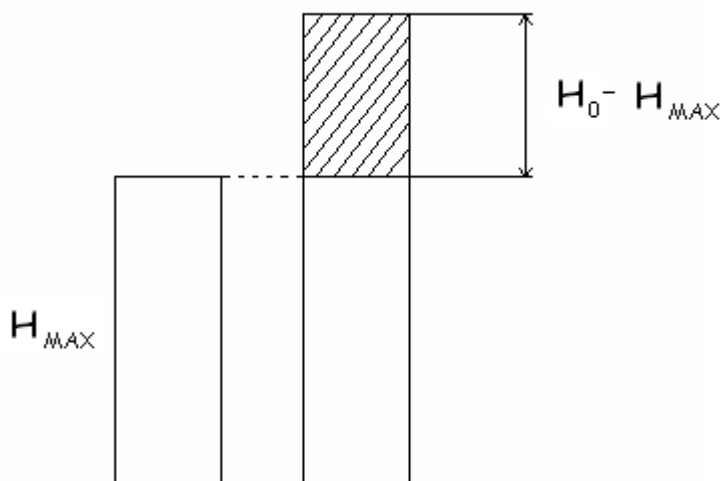
Elastický odskok (EO) se vypočítá ze vzorce:

$$EO = \frac{H_0 - H_{MAX}}{H_{MAX}}$$

H_0 výška tablety při nulovém tlaku po vylisování

H_{MAX} výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

Obr. č. 2. Elastický odskok tablety-hodnocení výšky



H_{MAX} výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

$H_0 - H_{MAX}$...elastický odskok

Různými metodami a způsobem hodnocení plastických a elastických vlastností materiálů se zabývá velké množství vědců. Sledují například pevnost a porositu tablet, lisovací tlak, rychlost lisování, energii, která se spotřebuje při lisování a elastický odskok (zpětnou expanzi tablety po vylisování).

2.3.1. Faktory ovlivňující elastický odskok u tablet

2.3.1.1. Vliv krystalické modifikace léčivé látky

Piera Di Martino a další autoři ⁶⁾ sledovali vliv tvaru krystalů ibuprofenu na lisování této léčivé látky.

Byly použity dvě metody. V první se k roztoku ibuprofenu při pokojové teplotě a stálém míchání přidalo rozpouštědlo a v druhé se roztok ibuprofenu udržovaný při teplotě 50 °C nechal prudce zchladit. Tato takzvaná rychlá krystalizace byla vybrána především z toho důvodu, aby byly získány malé homogenních krystaly. Krystaly získané oběmi metodami byly zfiltrány a usušeny v exsikátoru. Pod optickým mikroskopem byl určen tvar, průměr a prodloužení krystalů. Poté byly připraveny čtyři vzorky. Vzorek A-rekrystalizován acetonem, E-ethanolem, T -vodou a M-methanolem. Chování krystalů během lisování bylo vyjádřeno pomocí Heckelova vztahu a pomocí elastického odskoku.

1. Heckelův vztah	$\ln 1/(1-Y)=k \cdot p + q$	Y.....poměrná hustota
	$Y = \rho / \rho_0$	k,q....konstanty
		ρzdánlivá hustota
		ρ_0pravá hustota

2. Elastický odskok $EO = [(t_2 - t_1) / t_1] \times 100$

t_1 výška vzorku při max. tlaku

t_2 výška tablety

Z výsledků studie vyplynulo, že jednotlivé vzorky se lišily pouze tvarem krystalů, průměr a obsah vlhkosti měly podobný. Vzorek A měl tyčinkovitý tvar krystalů, E jehlovitý lamelární a T, M mnohostěnný. Heckelův vztah potvrdil, že ibuprofen je elasto-plastický materiál, který má ale jistou

náchylnost k fragmentaci během lisování a to v závislosti na typu krystalů. Nejlepší slisovatelnost vykazoval vzorek M. Vliv tvarů krystalů na mechanické vlastnosti ibuprofenu byl relativně malý, což může být způsobeno jeho nízkým bodem tání.

Úpravou krystalických vlastností a zlepšením lisování acetazolamidu se zabývali autoři jako Piera Di Martino, Mara Scoppa, Etienne Joiris a další.⁷⁾

Jako výhodné se ukázalo použití rozprašovací sušárny k přípravě granulátu pro výrobu tablet obsahujících acetazolamid. Autoři si tuto léčivou látku vybrali z mnoha důvodů. Jedná se o inhibitor karboanhydrázy a používá se jako diuretikum převážně při léčbě glaukomu. Lze ho však užít i při léčbě epilepsie. Běžné dávkování je 250 mg. Tato poměrně vysoká dávka způsobuje jeho špatnou stlačitelnost, lisovatelnost a tablety z něj vyrobené se musí připravovat nejčastěji přes vlhkou granulaci. Proto autoři hledali i další, lepší způsoby výroby tablet.

Jak již bylo zmíněno, výhodné se ukázalo použití rozprašovací sušárny. Acetazolamid rozpustili v roztoku amoniaku a následně sušili pomocí rozprašovací sušárny. Za použití X paprsků bylo možné zjistit, že sprejově sušený acetazolamid se skládá ze dvou různých polymorfních krystalických forem a to formy I., která je lokalizována především na povrchu a forma II., která je naopak uvnitř krystalů. Následně sledovali lisovatelnost a stlačitelnost acetazolamidu na rotačce a srovnávali tyto hodnoty s izolovanými čistými formami I. a II.

Tyto čisté formy se nestlačily, kdežto acetazolamid vykázal velmi dobré lisovací vlastnosti. Z výpočtu Hecklerova vztahu bylo zřejmé, že ve sprejově sušeném acetazolamidu díky sférickému tvaru a menšímu vrásnění povrchu dochází na počátku lisovacího procesu k velkému přeskupení částic, následně k jejich těsnému kontaktu, to vede k vytvoření vazeb mezi nimi a tím se zvýší pevnost, což lze pozorovat na menším elastickém odskoku, neboť platí, čím

větší pevnost, tím menší elastický odskok. Sprejově sušená acetazolamid má tedy menší elastický odskok než samotné čisté formy I. a II.

Hadi A. Gerakani ⁸⁾ z Liverpoolské university se zabýval stlačitelností a chováním paracetamolu během lisování.

Použil čistý paracetamol a vykrytalizovaný paracetamol v polyvinylpyrolidonu. Výsledky práce poukazují na fakt, že krystalický paracetamol měl lepší stlačitelnost a tablety z něj vyrobené neměli tendenci při vysoké lisovací rychlosti víčkovatět. Elastická odskok a elastická energie však naopak u tablet vyrobených z krystalizovaného paracetamolu udávají mnohem méně elastické chování . Hodnoty elastického odskoku jsou u těchto tablet nízké, což znamená, že jen malá část energie vytvořené během lisování byla přeměněna na energii elastickou. Lze tedy říci, že krystalizovaný paracetamol je méně elastický než čistý paracetamol, proto se také lépe lisuje.

2.3.1.2. Vliv sorbitolu

Autor K. van der Voort Maarschalk ⁹⁾ se zabýval popisem deformací a hodnocením porositní expanze tablet u sorbitolu.

V rozprašovací sušárně byl ze sorbitolu vyroben granulát, který byl síťováním rozdělen do několika frakcí podle velikosti částic. Následovalo měření velikosti částic, vypočítání hustoty, specifického povrchu a hodnotily se visko-elastické vlastnosti. Tablety byly připraveny na lisu za použití různých lisovacích rychlostí a za použití tlaků od 15-350 MPa. Jednotlivé lisovací síly se nechaly působit po dobu 10 sekund. Vylisované tablety se po 18 hodinách zvažily a změřily. Deformace způsobená lisovacími tlaky během lisování byla charakterizována pomocí dvou parametrů a to Youngova modulu pružnosti, který popisuje elastickou deformaci, a pomocí parametru $\tan(\delta)$, který popisuje visco-elastickou deformaci.

$$\tan(\delta) = E^2 / E^1$$

E^2 energie, která zůstává v tbl.

E^1 energie, která se uvolní

Změna výšky či objemu tablety, tedy jakási expanze tablety, je dána dvěma jevy. Je to stlačení materiálu, což vede k jistému zhutnění a to se vyjádří jako zvýšení hustoty a vzrůst elastické energie (EE), která je zodpovědná za zvýšení porostní expanze ($d\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min}$)

$$d\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min}$$

εporosita po stlačení

ε_{\min}porosita při lis.

Z výsledků je zřejmé, že expanze je pod různými tlaky téměř konstantní. Změny nastávají se změnou lisovací rychlosti. Větší expanze je při vyšší lisovací rychlosti. Množství uskladněné elastické energie během lisování slouží jako hnací síla pro expanzi. Čím je tedy zásoba energie větší, tím je i expanze větší. Malé částice mají velkou zásobu energie a tím i větší expanzi.

2.3.1.3. Vliv carrageenanu

Katharina M. Pickem¹⁰⁾ se zabývala přírodním polymerem carrageenanem. Sledovala jeho užití ve směsi s mikrokrystalickou celulosou a jeho vliv na výrobu tablet.

Carrageenan je polygalaktan esterifikovaný kyselinou sírovou a získává se extrakcí z mořských řas. Autorka testovala celkem pět vzorků a to samotnou mikrokrystalickou celulosu, samotný carrageenan, theofylin a směsi a to dvou složkovou směs (mikrokrystalická celulosa a carrageenan) a tří složkovou směs (mikrokrystalická celulosa, carrageenan, theofylin).

Elastický odskok u těchto vzorků byl sledován ihned po vyjmutí z matrice, po 24 hodinách a po deseti dnech. S časem se elastický odskok zvyšoval, rozdíly však byly zanedbatelné. Z výsledků vyplývá, že elastický odskok u vzorků ze samotných látek byl větší než u směsí a to jak u dvou složkové, tak tří složkové směsi. Rozdíly mezi dvou a tří složkovou směsí nebyly příliš velké. Největší elastický odskok a tedy i elasticitu vykazuje carrageenan, nejmenší theofylin. U směsí závisí elastický odskok na procentuálním

zastoupení carrageenanu ve směsi. Platí, že se vzrůstajícím množstvím carrageenanu ve směsi roste i elastický odskok. Lze tedy říci, že carrageenan zvyšuje elasticitu materiálu.

Tato autorka sledovala carrageenan¹¹⁾ i v jednom ze svých dalších experimentů. Cílem bylo tentokrát zjistit jeho vliv na výrobu tablet, na pevnost a kompaktnost výlisku a najít jeho možné využití.

Sledovala tedy především jeho chování během lisovacího procesu a to pomocí Hecklerova vztahu a pomocí elastického odskoku. Z Hecklerova vztahu vyplynula výrazná plastická deformace materiálu, což vede ve finále ke zpevnění tablet a ke zlepšení kompaktnosti výlisku. Elastický odskok byl zaznamenán ihned po vyjmutí z matrice, po 24 hodinách a po deseti dnech. Okamžitý elastický odskok byl kolem 25 %, po 24 hodinách okolo 30 % a po deseti dnech 32 %. Z těchto údajů vyplývá, že carrageenan lze použít jako vhodnou pomocnou látku pro výrobu tablet s řízeným uvolňováním.

2.3.1.4. Vliv maltodextrinu

Autor Perales a jeho tým ze Španělska¹²⁾ sledovali rychlost deformace maltodextrinu.

Použili dva druhy maltodextrinu M 510 a M 500. Požadované množství kvantitativně převedli do matrice a lisovali tlaky od 0-150 MPa a to rychlostí 0,5 a 5 MPa/s. Po vylisování sledovali zejména pevnost a lisovatelnost. S rostoucím tlakem rostla i pevnost materiálu. Vliv rychlosti stlačení byl významný především u M 500. Kompatibilita a stlačitelnost byla určena pomocí Heckelova vztahu, což je nejvíce používaný vztah zahrnující hustotu a tlak lisování a vyjadřuje redukci objemu během lisování, tedy hodnotí i elastický odskok. Elastický odskok se hodnotil přímo v matrici a po vyndání z matrice. Lepší stlačitelnost měl M 500 a to při pomalejší rychlosti lisování.

2.3.1.5. Vliv paracetamolu

Autor S. Malamataris ¹³⁾ ve spolupráci s dalšími vědci jako např. S. Bien Baie se zaměřili v jednom ze svých dalších experimentů opět na viscoelastické vlastnosti, tentokrát u paracetamolu a avicelu.

Potvrdili, že viscoelastické vlastnosti směsi, paracetamolu a avicelu a pevnost jejich tablet se mění s velikostí částic a se složením směsi. Zkoušky provedené na tabletách z paracetamolu, aviceli či tabletách vyrobených z jejich směsi opět ukazují a potvrzují nepřímý vztah mezi pevností a elastickým odskokem. Pevnost tablet je tedy nepřímo úměrná k elastickému odskoku tablet a pokud je ER větší než 9, tablety mají tendenci k vrstvení.

2.3.1.6. Vliv řady pomocných látek

Laktosa a polyvinylpyrolidon

Vlivem přípravy granulátu za použití rozprašovací sušárny na viscoelastické chování laktosy a polyvinylpyrolidonu se zabývali autoři jako Jonáš Berggren, Göran Alderborn ¹⁴⁾

Pro studii si autoři vybrali zmíněnou laktosu (LC) a polyvinylpyrolidon (PVP) s mol. hmotností 8200 (PVP 17) a 100000 (PVP 90) a sledovali buď samotnou laktosu, nebo směs laktosy s polyvinylpyrolidonem, či směs laktosy, polyvinylpyrolidonu a polysorbát 80. Dále pak použili jako pomocné látky při výrobě polysorbát 80, jako vlhčivo $MgCl_2$ a jako sušivo do exsikátoru P_2O_5 . Zrněný prášek byl z materiálu vyroben pomocí rozprašovací sušárny. Granulát byl sušen sedm dní v exsikátoru, dalších sedm dní pak při běžné pokojové teplotě a dalších sedm dní při teplotě 40 stupňů. Tablety zhotovili z granulátu na tabletovačce za použití tlaků 25, 50, 75, 100, 150, 200, 275 MPa. Jakost granulátu byla hodnocena měřením velikosti povrchové plochy (granulát se stlačil a permeametrem se měřila permeabilita), obsahu vlhkosti (materiál se zvážil, vložil na vysušení do exsikátoru a poté byl periodicky odebírán a vážen. Obsah vlhkosti se vyjádřil v procentech jako poměr

množství kapaliny k množství suché pevné látky.), celkové hustoty (vypočítané z objemu a hmotnosti granulátu), zdánlivé hustotu (stanovena pyknometricky) a tzv. tepelné přeměny a to za použití kalorimetru. U tablet se pak hodnotila porozita, kterou vypočítali z hmotnosti, objemu a zdánlivé hustoty, dále pak pevnost tablet, což vypočetli z průměru tablety, její tloušťky a síly potřebné k rozbití tablety. Hodnotili také velikost povrchové plochy (z permeability tablet) a především elastický odskok.

Výsledkem studie bylo zjištění, že rozprašovací sušárnou se vyrobily zpravidla kulaté částice, jejichž průměr byl odhadován okolo 5-15 μ m. Povrch granulátu byl velmi podobný s povrchem tablet. U jednotlivých materiálů se povrch lišil, což záviselo na přítomnosti PVP. U LC byl povrch hladší než u ostatních použitých surovin.

Porozita tablet se u všech materiálů snižovala se zvyšujícím se tlakem (lisovací silou).

Se zvětšujícím se tlakem rostla pevnost tablet, ale od určitého tlaku (100 MPa pro LC a Směs LC+PVP 17, 150 MPa pro PVP 90) se pevnost tablet neměnila a zůstala stálá. Výjimkou byly tablety vyrobené z laktosy, polyvinylpyrolidonu a polysorbát 80, kde pevnost měla tendenci se stále zvětšovat.

Elastický odskok byl u tablet zhotovených pod tlakem 275 MPa okolo 10 % a byl srovnatelný pro všechny typy použitého materiálu

Mikrokrystalická celulóza

Cílem studie finských autoři¹⁵⁾ bylo hodnocení a srovnání plasticity u různých druhů celulózy. Byla to aglomerovaná celulóza (ACP), nepolymerizovaná (DCP) a dvě komerčně dostupné mikrokrystalické celulózy Emcocel a Avicel PH 101.

Pomocí Heckelova vztahu a elastického odskoku byla hodnocena slisovatelnost materiálů. Heckelův vztah se sledoval u tablet přímo v matrici, nebo po vyjmutí tablety z matrice. Byl také použit elektronový mikroskop, kterým se sledoval především povrch tablet, a to pro vizuální hodnocení

deformace. Elastický odskok se hodnotil ihned, po 24 hodinách a po jednom týdnu.

Z výsledků získaných z měření Heckelova vztahu vyplývá podobnost v redukcii objemu při lisování u všech materiálů. Tlak potřebný k ireverzibilní deformaci je podobný u ACP a Avicelu a je mnohem nižší než u ostatních materiálů. Hodnota tohoto tlaku významně souvisí s plasticitou. Hodnoty elastického odskoku byly nejnižší u ACP. Při měření elastického odskoku byla odhadnuta nejnižší expanze celulos okolo lisovacích tlaků 80-100 MPa. Při zvýšení tlaku došlo i k výraznému zvýšení elastického odskoku. Celkově lze říci, že ACP vykazuje poměrně nízké hodnoty elastického odskoku, po ní následuje Avicel, Emcocel a nejvyšší elastický odskok byl u DCP. ACP má tedy největší tendenci k plastické deformaci, což může být dáno její amorfní strukturou.

Eijiro Horisawa, Katuji Danjo a Hisakazu Sunary ¹⁶⁾ se zabývali hodnocením fyzikálních a mechanických vlastností laktosového a celulosového granulátu a vlivem těchto vlastností na výrobu a pevnost tablet.

U použité laktosy (LC) a mikrokrystalické celulosy (MC) byl nejprve změřen průměr a pravá hustota. Zrněný prášek neboli granulát byl vyroben několika způsoby: fluidní, protlačovací, agitační a suchou granulací. U LC to byla fluidní, protlačovací, agitační granulace a u MC protlačovací, suchá a agitační granulace. U vyrobeného granulátu se měřila velikost a tvar zrn, hustota, porosita granulátu, tvrdost granulátu a výška granulátu v matrici před a po stlačení, čímž se zjistila hodnota C – stupeň komprese, dále výška granulátu (tablety) po 24 hodinách, z níž pak vypočítali elastický odskok.

Bylo potvrzeno, že LC je křehčí než MC. Dále pak, že u obou látek snížení porosity vede ke zvýšení lisovací síly, tedy čím menší póry, tím je zapotřebí větší lisovací síla. Autoři taktéž došli k závěru, že tablety vyrobené z laktosy jsou méně pevné a jejich pevnost je zanedbatelně ovlivněna způsobem granulace. Jinak je tomu u tablet vyrobených z mikrokrystalické celulosy. Ty jsou naopak pevnější a jejich pevnost je podstatně více ovlivněna typem granulační metody. Protlačovací a suchá granulace poskytují silné a

pevné tablety, kdežto tablety připravené agitační metodou jsou mnohem slabší.

Coleen E. Rueggera¹⁷⁾ sledoval jak mění se lisovací síla (lisovací tlak) může ovlivnit elastický odskok, pevnost a porositu tablet.

Použil mikrokrytalickou celulózu, předboptnalý škrob, DC ibuprofen a DC acetaminophenazon. Z těchto látek vyrobil tablety a to dvěma způsoby, v jedné nebo ve dvou fázích (fáze předlisování a fáze hlavního lisování). Lisovací tlaky byly od 30-360 MPa . U dvoufázového lisování byly různé časové intervaly mezi jednotlivými fázemi.

Autor došel k závěru, že dvoufázové lisování poskytuje mnohem pevnější tablety. U DC ibuprofenu a DC aminophenazonu byly tablety pevnější, pokud byl tlak předlisování nižší než hlavní lisovací tlak, naopak u MC a PGS nezáleželo na hodnotách předlisovacího tlaku. Dvoufázové lisování způsobilo menší elastický odskok a porosity. Elastický odskok byl nejnižší u MC, poté u DC ibup. a DC acetaminophenazonu a nakonec u PGS, což potvrzuje to, že MC je z těchto látek nejplastičtější a PGS nejvíce elastický. Hodnoty elastického odskoky byly také značně ovlivněny kombinací tlaků. Např. MC byla lisována předlisovacím tlakem 60, 120, 240, 360 MPa a hl. lisovacím tlakem 60, 120, 240 a 360 MPa a tyto tlaky se různě nakombinovaly. Výsledkem bylo, že nejnižší odskok je při kombinaci tlaků 240 MPa (předlisování) a 240 MPa (hl. lisování).

Deriváty celulosy

Vědci Medina a Kumar z university Of Low¹⁸⁾ se zabývali tabletováním modifikované celulosy (UICEL).

Modifikovanou celulózu připravili ve dvou variantách, jako UICEL A/102 a UICEL XL. UICEL A/102 byla vyrobena z mikrokrytalické celulosy Avicelu PH 102, roztoku hydroxidu sodného, kyseliny chlorovodíkové a glutaraldehydu. UICEL XL byla vyrobena z Uicelu A/102 přidavkem

destilované vody, kyseliny chlorovodíkové a glutaraldehydu. Z těchto dvou látek byly tabletováním vyrobeny tablety, u kterých se sledovala pevnost, lisovatelnost, elastický odskok a rozpadavost. Pevnost se zjistila z tlaku, průměru a výšky tablet, lisovatelnost pomocí Heckelova vztahu, kde byla pro výpočet použita porosita $\ln 1/\epsilon$, kdy porosita $\epsilon = [1 - (m/(V)/D)]$, elastický odskok z výšky tablety v matici po stlačení a výšky tablety po 48 hodinách.

Výsledky studie bylo následující: XL má oproti A/102 menší stupeň polymerizace a menší hustotu, avšak větší krystalizaci a porositu. XL je také pevnější, má lepší lisovatelnost a menší elastický odskok, je tedy méně elastický. Obě varianty však mají rychlou rozpadavost ve vodě a dobré pojivové schopnosti. Mohly by být tedy používány především jako pojiva a rozvolňovadla do tablet.

V pracích různých autorů bylo zjištěno, že hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) s vyšší molekulovou hmotností je oproti HPMC s nižší mol. hmotností tvrdší, méně plastická a potřebuje větší lisovací sílu. Cílem práce C.D Melia ¹⁹⁾ bylo ukázat, zda vhodný plastifikátor může tyto vlastnosti ovlivnit.

Zkoušenými plastifikátory byly: propylénglykol (PG), glycerol (GC), dibutylsebecit (DS) a triacetin.. Vlhkou granulací byl vyroben granulát a to buď ze samotné HPMC, nebo ve směsi s plastifikátorem. Autor měřil teplotu přeměny, tlak potřebný k dosažení plastické deformace, rychlost deformace, plastickou energii, která se spotřebuje na plastickou deformaci, elastický odskok (měřen u tablet po 24 hodinách) a pevnost tablet.

Došel k těmto závěrům: Nejmenší lisovací tlak potřebný k překročení elastické deformace a dosažení plastické deformace byl u HPMC s PG, pak s DS, glycerolem, triacetinem a největší u samotné HPMC. Také bylo zjištěno, že při lisování se u plastifikované HPMC spotřebuje méně energie než u neplastifikované. Dále byla vyhodnocena také pevnost a elastický odskok, kde bylo zjištěno, že do tlaku 70 MPa přináší HPMC s PG silné pevné tablety oproti jiným plastifikátorům, kde byla pevnost podstatně nižší než u samotné HPMC. Avšak od tlaku 70 MPa je už pevnost u HPMC s PG konstantní okolo

3 MPa, kdežto u samotné HPMC pevnost stále roste. Tento rozdíl však není až tak výrazný jako u ostatních plastifikátorů. Podobné je to i u elastického odskoku. Platí, že čím větší lisovací síla, tím menší elastický odskok. U HPMC je elastický odskok okolo 10 % u HPMC s PG 15 % a u ostatních plastifikátorů až 50 %. Výsledkem tedy je, že hydrofobní plastifikátory sice vedly k redukci tlaku, ale i podstatně snížili pevnost a zvětšili odskok. Jako velmi výhodné se jeví použití PG .

Vědci ve Velké Británii. ²⁰⁾ **se zabývali** vlivem velikosti částic a stupněm viskozity hydroxypropylmethyl celulosy (HPMC) na pevnost, lisovatelnost, plastickou a elastickou energii, tlak a elastický odskok

Použili čtyři druhy HPMC s různým stupněm viskozity (HPMC K100, K4M, K15M, K100M).

Výsledky poukazují na významný vliv velikosti částic na pevnost, stlačitelnost, energie, tlak a elastický odskok. Bylo zjištěno, že částice s menší velikostí a to pod 45 μ m a nejnižším stupněm viskozity mají nejlepší slisovatelnost. Tyto malé částice jsou také pevnější, ale se zvyšující se viskozitou se pevnost snižuje. Tlak potřebný k deformaci zjištěný pomocí Heckelova vztahu je z porízených výsledků nejnižší u HPMC K100. Co se týká elastického odskoku platí, že zvětšování částic způsobuje zvýšení elastického odskoku a to pravděpodobně díky redukci mezičásticových interakcí. Pro plasticitu a elasticitu bylo zjištěno, že větší částice vedly k redukci plastické energie. Viskozita neměla vliv na elastickou energii.

Mikrokrystalická celulóza, škrob, fosforečnan vápenatý

Sledováním elastických a plastických vlastností tří základních farmaceutických látek a jejich hodnocením převážně pomocí Youngova modulu pružnosti se zabýval Kyriakos Kachrimanis ²¹⁾. Použil mikrokrystalickou celulózu (MC), škrob a hydrogenfosforečnan vápenatý (CaHPO₄). Potřebné množství jednotlivých látek navážil a deset minut nechal protřepávat. Následně měřil volumetricky a pyknometricky objem a hustotu,

čímž zjistil hodnoty pro tzv. pravou hustotu, zdánlivou hustotu a setřesnou hustotu. Takto zjištěné hodnoty pak použil pro výpočet porozity materiálu a pro výpočet Youngova modulu pružnosti.

$$P = 1 - (\text{zdánlivá hustota} / \text{pravá hustota}) \times 100$$

Youngův modul pružnosti vyjadřuje autor dvěma způsoby:

Vzorec č.1. $\log E = \log E_0 - bP$ $E_0, \dots, Y.$ modul $s 0$
porositou
(dle Springase) $E_{0,15}, \dots$ standardní porosita pro
tablety

bP, \dots parametr týkající se porů

Vzorec č.2. $E = E_0 \left(1 - \frac{P}{P_c} \right)^f$
(dle Phani and Niyogi) P_c, \dots kritická hodnota porosity
 P, \dots porosita
 f, \dots exponent závisící na
morfologii a geometrii porů

V závěru autor uvádí tabulky a grafy s naměřenými či vypočítanými hodnotami u jednotlivých použitých materiálů. Bylo zjištěno, že Youngův modul pružnosti s nulovou porositou (E_0) je v obou rovnicích odlišný, kdežto hodnota Youngova modulu pružnosti při standardní porositě ($E_{0,15}$) je v obou rovnicích více či méně podobná. Z toho plyne, že hodnota $E_{0,15}$ se více hodí pro srovnávání E u materiálů nebo pro výběr materiálů pro farmaceutické účely.

Dále autor došel k závěru, že v souvislosti se zvětšující se porozitou u MC a CaHPO_4 roste průměr tablety (měřený po 24 hodinách), kdežto u škrobu se zvětšující se porozitou průměr tablety klesá.

Autor také porovnával hodnoty Youngova (Y) modulu pružnosti a průměry tablet a došel k těmto závěrům: u MC a CaHPO_4 průměr tablety roste a hodnota Y je klesající. U škrobu obě tyto hodnoty rostou. Závěrem je, že výhodnější je sledovat průměr tablet než Y a to proto, že Y je měřen

podélně, zatímco průměr radiálně a také proto, že průměr zahrnuje nejen radiální elasticitu, ale i osovou (viskoelastickou) relaxaci – uvolnění po 24 hodinách.

Cílem publikace Stavrose Malamatariho, Kyriakose Kachrimanise²²⁾ bylo hodnotit vztah mezi velikostí a pevností tablet. Pevnost se používá pro monitorování tabletovacího procesu, pro srovnání či výběr látek a podmínek lisování a pro objasnění kompatibility a rozpadavosti tablet.

Použili mikrokrytalickou celulosu (MC), škrob (PG) a CaHPO_4 . Tablety připravili stlačením jednotlivých látek v matrici lisovacího přístroje za použití třech různých průměrů matric a to 13, 10, 5 mm a za použití pěti různých tlaků odpovídajících pěti úrovním porosity od 0,35 – 0,05. Jednotlivé výlisky pak byly uskladněny 24 hodin. Po 24 hodinách byly zváženy, byl změřen jejich objem, vypočítala se porosita (se zdánlivé a pravé hustoty) a hodnotily se elastické parametry. Důraz byl kladen především na pevnost a elastický odskok výlisku. Pevnost hodnotili autoři jako pevnost v tahu σ_t a pevnost v tlaku σ_c . a to za 0 porosity (extrapolované, základní porosity materiálu) či 0,15 porosity (interpolované, typická pro komerční tablety). Elastický odskok vyjádřili v % jako rozdíl mezi průměrem matrice a průměrem výlisku po 24 hodinách. Ze získaných výsledků sestavili tabulky a grafy, z nichž bylo zřejmé, že čím větší síla, tím menší porosita a čím menší porosita, tím větší pevnost výlisku. Z grafu pevnost versus velikost tablet bylo zřejmé, že σ_t se snižuje se zmenšující se velikostí částic, zatímco σ_c se u MC se snižující se velikostí částic zvyšuje. U CaHPO_4 se σ_c zvyšuje pouze u střední a velké velikosti výlisku a u PGS se σ_c snižuje se snižující se velikostí částic.

Z výše uvedeného pak vyplývá, že MC je plastický materiál s nízkým lisovacím tlakem 48 MPa, PGS je elasto-plastický materiál se středním lisovacím tlakem, 68 MPa a CaHPO_4 je velmi křehký materiál s vysokou lisovací silou 208 MPa. Nejpevnějším materiálem byl shledán škrob, následovala MC a nakonec CaHPO_4 . Dále bylo zjištěno, že plasticita je zodpovědná za zvyšující se hodnoty σ_c u MC a elasticita za snižující se hodnoty σ_t u PGS. Vztah mezi pevností a elastickým odskokem ukazuje, že

u MC platí: čím pevnější výlisek, tím větší elastický odskok. Naopak je tomu u PGS a CaHPO_4 , tedy čím pevnější výlisek tím menší elastický odskok.

Autoři jako N. Pilpel a S. Malamataris ²³⁾ sledovali viscoelastické vlastnosti u řady pomocných látek a jejich směsí.

Pro svůj experiment použili uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, salicylát sodný, chlorid sodný, paracetamol, laktosu, mikrokrystalickou celulosu a škrob. Z těchto pomocných látek nebo jejich směsí byl získán zrněný prášek, z něhož byla stlačením vylisována tableta. Během lisování byly zaznamenávány potřebné parametry, po vylisování byla měřena především pevnost tablet a jejich výška a to ihned po vyjmutí z matrice, při maximálním tlaku a po 24 hodinách. Viscoelastické vlastnosti vyjádřili autoři pomocí třech parametrů a to T, ER/C, BFP, kdy T je pevnost tablety, ER je elastický odskok vypočtený z výšky tablety a měřený při maximálním lisovacím tlaku ihned po vylisování a C je elastický odskok měřený po 24 hodinách. Hodnota BFP²⁴⁾ se vypočte ze vztahu $BFP = (T - T_0)/T_0$

Výsledky T a T_0 jsou značně ovlivněny povrchem, velikostí, tvarem a orientací částic v tabletě. Hodnoty C a ER taktéž závisí na několika faktorech a to na hmotnosti použitého materiálu, rychlosti komprese a dekomprese materiálu, na maximálním použitém tlaku, na časové délce procesu a na rozměrech matrice a razidel. Z hodnot jež autoři obdrželi se ukázal nepřímý vztah mezi T (pevností) a ER (elastickým odskokem). Platí tedy, že s rostoucí pevností tablet klesá elastický odskok. Dále také platí, že pokud je poměr ER/C menší než 9, jsou tablety pevné, pokud je poměr větší než 9, mají tablety tendenci tzv. se víčkovat či laminovatět. Hodnoty ER/C mohou být tedy použity jako indikátory pevnosti vazeb vytvářejících se mezi jednotlivými částicemi v tabletě.

2.3.1.7. Vliv rychlosti lisování

Autor Colleen E. Ruegger²⁵⁾ se zabýval vlivem rychlosti (v) compresse (stlačení) a decompresse (uvolnění), čili rychlosti lisovací síly na pevnost tablet.

Pracoval s předbobtnalým škrobem (PGS), mikrokrytalickou celulosou (MC), DC ibuprofenem (připravený z 63% ibup., MC a škrobu) a DC acetaminophenem (připravený z 99% acetaminophenazonu, škrobu a PVP). U těchto látek nejprve změřil a vypočítal hmotnost, pravou hustotu, zdánlivou hustotu a obsah vlhkosti. Vlhkou granulací byl pak z jednotlivých materiálů připraven granulát, z kterého byly za použití různých rychlostí (50, 100, 300 mm/s) komprese vyrobeny tablety. Během lisování se zaznamenával lisovací tlak a rychlost lisování. Po vylisování se hodnotila pevnost, hmotnost, průměr, tloušťka, porosita a elastický odskok tablet. Pro hodnocení vlivu rychlosti komprese a dekomprese byla studie rozdělena do následujících tří sekcí:

1. komprese (CS compres speed) = rychlost dekomprese (DS)
2. rychlost CS se mění a DS je konstantní a to 300 mm/s
3. CS je konstantní a DS se mění

Ze studie vyplynulo zvětšení elastického odskoku se zvyšující se rychlostí lisování, to dále vede ke zvýšení porosity a snížení pevnosti tablet. Ukázalo se také, že zvýšení lisovací síly vede ke zvýšení pevnosti a to do určitého tlaku, pak nastává takzvaný stav plató, kdy už je pevnost tablety konstantní. Výjimkou je acetaminophenazon, kde pevnost začne klesat. Z výsledků, kdy CS = DS, vyplývá snížení pevnosti se zvyšující se rychlostí tlaku, výjimkou je MC, kde zůstává pevnost od určitého tlaku konstantní. Pro sekci 2 a 3 platí, že u MC a PGS snížení DC vede k významnému zpevnění tablet, kdežto snížení CS zvyšuje pevnost méně významně. U ibuprofenu je to podobné, avšak oproti PGS a MC snížení CS způsobí významný růst pevnosti. U aminophenazonu jsou závěry pro DS stejné jako

u ibup., ale naopak je tomu u CS, kde je zvýšení pevnosti minimální a nepatrné.

2.3.1.8. Vliv fyzikálních parametrů

Vědci z university v Montrealu²⁶⁾ sledovali vliv fyzikálních parametrů a mazadel na viscoelastické vlastnosti „granulovaného a negranulovaného“ škrobu.

Ke svému studiu využili příčně síťovaný, vysoce amylozní škrob, což je látka, která se používá pro výrobu tablet s řízeným uvolňováním a to právě díky vysokému obsahu amylyasy, díky které může bobtnat. Škrob lisovali buď přímo, tedy metodou přímého lisování, nebo přes mezistupeň a to přes granulát, ten si připravili metodou vlhké granulace. Tablety byly lisovány tlakem 150 MPa. Jako mazadla použili koloidní oxid křemičitý a magnesium stearát. Během procesu sledovali stlačitelnost, zhutňování, obsah vlhkosti, hustotu. U výsledných tablet pak měřili výšku tablet, průměr, pevnost a stanovili elastický odskok.

Větší elastický odskok byl u tablet vyrobených přímým lisováním a to okolo 20 %, u tablet vyrobených přes vlhkou granulaci byl elastický odskok 18%, tudíž granulace neměla velký vliv na elastický odskok. Z poměrně nízkých hodnot elastického odskoku však plyne větší plasticita materiálu. Z výsledků lze dále konstatovat, že granulace zlepšuje tekutost a stlačitelnost, avšak snižuje kompaktnost tablety. Co se týká pomocných látek, koloidní oxid křemičitý usnadňuje zhutňování a zpevnění tablet, magnesium starat má opačný efekt.

2.3.1.9. Vliv mazidel, rychlosti lisování a lisovací síly

Autoři Hwang, Peck, Besserman²⁷⁾ se zaměřili na studium fyzikálně-mechanické stability a zpětné expanze tablet.

K tomuto účelu použili tři běžné pomocné látky a to laktosu, mikrokrystalickou celulosu a dvojsytný fosforečnan vápenatý. K hodnocení vybraných cílů použili čtyři faktory a to množství použitého maziva, čas lubrikace, lisovací sílu, rychlost lisování. Později přidali ještě další faktor a to skladovací podmínky a jejich efekt na fyzikálně-mechanickou stabilitu pomocných látek během skladování. Jako mazivo vybrali magnesium stearát a to v zastoupení 0,2 % a 1 % . Čas lubrikace byl jedna a tři minuty, lisovací síla byla 4,5 a 9 kN a rychlost lisování 30 a 60 rpm. Z jednotlivých materiálů byly přímým lisováním vyrobeny tablety, u nichž pak byla sledována výška, pevnost a drobivost a to ihned po vylisování, po jedné hodině, po 24 hodinách, 1 týdnů a 1 měsíci. Vzorky po jednom týdnu a jednom měsíci byly pečlivě uzavřeny a uskladněny při teplotě 25 °C a vlhkosti 60 % a při 40 °C a 75 % vlhkosti.

Výsledky byly následující :

1. Laktosa.

Počáteční vzrůst výšky tablet okolo 1 hod., následný mírný pokles mezi 1-24 hod. a poté opět nepatrný vzrůst od 24 hodin do 1 měsíce. Pevnost tablet významně vzrostla během prvních 24 hod. a 1 měsícem za použití 0,2 % maziva a klesala za použití 1 % maziva. Drobivost u tablet opět závisela na procentuálním zastoupení maziva. U 0,2 % maziva během 24 hod rostla, poté se snížila a následně opět vzrostla od 1 týdne. Pokud bylo použito 0,1 % maziva, drobivost se do 1 měsíce zvyšovala.

2. Mikrokrystalická celulóza.

Výška tablet do 24 hodin vzrostla, poté byla stabilní v případě 0,2 % maziva. U 1 % maziva naopak do 24 hod. klesla, poté byla stabilní. Tvrdost materiálu byla shodná od počátku do 1 měsíce. Za použití 0,2 % maziva nepatrný pokles a následná nepatrný vzrůst. Drobitost během první hodiny nepatrná, poté pokles do 24 hod., následoval mírný vzrůst.

3. Fosforečnan vápenatý.

Výška tablety do jedné hodiny klesala, poté se začala zvyšovat od 24 hod. do sedmi dnů a opět se snížila. Pevnost klesala a poté rostla. Drobitost do jednoho týdne rostla, následně pomalu klesala.

2.3.1.10. Vliv tlaku

M. U. Uhumwangho a R. S. Okor²⁸⁾ se zabývali vlivem lisovacího tlaku na viscoelastické chování látek.

Ke svému experimentu si vybrali dvě nejpoužívanější pomocné látky a to alfa celulosu a laktosu. Z obou látek vylišovali tablety a to za použití třech lisovacích tlaků 0,82 MPa, 1,22 MPa, 1,63 MPa. Cílem bylo především stanovit vliv těchto lisovacích tlaků na viscoelastické chování celulosy a laktosy. K tomu použili tři parametry a to pevnost tablet (T), index lámavosti

tablet BFI kdy platí $BFI = 0,5 \times \left(\frac{T}{T_0} - 1 \right)$ a elastický odskok.

U celulosy bylo zjištěno, že má nízké hodnoty BFI, malý elastický odskok a vysokou pevnost. U laktosy byly naopak hodnoty BFI vysoké, elastický odskok také a pevnost byla značně nižší než u celulosy. Je tedy zřejmé, že celulóza je více plastická než laktosa. Při zvýšení tlaku dojde u obou látek ke zvýšení pevnosti, u laktosy také ke zvýšení lámavosti. Naopak u celulosy je lámavost při vyšším tlaku nižší.

2.4. Úkol práce

V souvislosti se studiem elasticity a plasticity tabletovin na katedře farmaceutické technologie farmaceutické fakulty University Karlovy v Praze byl úkol této práce rozčleněn na tyto tři dílčí problémy.

1. Hodnocení viskoelasticity u mikrokrystalické celulosy pomocí Creep testu.
2. Hodnocení viskoelasticity u mikrokrystalické celulosy pomocí testu Stress relaxation.
3. Porovnání viskoelastických parametrů zjištěných Creep testem a testem Stress relaxation u tří pomocných látek.

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.4. Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza – Avicel PH – 200

Velikost částic: 200 μ m

Výrobce: FMC Europe N. V, Belgium

Číslo šarže: 192 12

3.5. Použité přístroje a zařízení

Lisovací přípravek

Lisovací přípravek se skládá z dvoudílného pláště, matrice a dvou lisovacích trnů, horního a dolního. Tento přístroj byl použit pro lisování tablet.

Výrobce: Adamus HT , Machine Faktory Group, Szczecin, Polsko

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1 – FRO 50²⁹⁾

Přístroj se používá pro zkoušení materiálu v tahu a tlaku a to při síle od 0 do 50 KN. Vzdálenost čelistí i rychlost zatěžování silou se dá měnit. Tento přístroj byl použit jako lisovací.

Nastavení: rychlost cyklu 1mm/s

rychlost předzatížení 1mm/s

předzatížení 2 N

vzdálenost čelistí 117

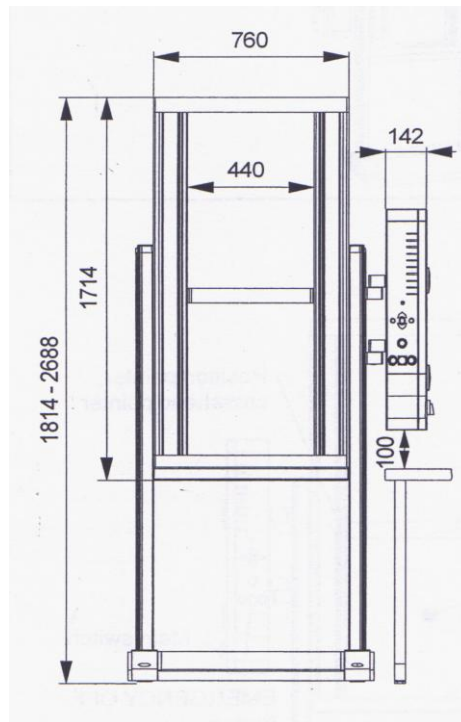
Výrobce: Zwick GmbH and Co, Ulm, Německo

Výškoměr DIGIMATIC HEIGHT GAGE typ HDS³⁰⁾

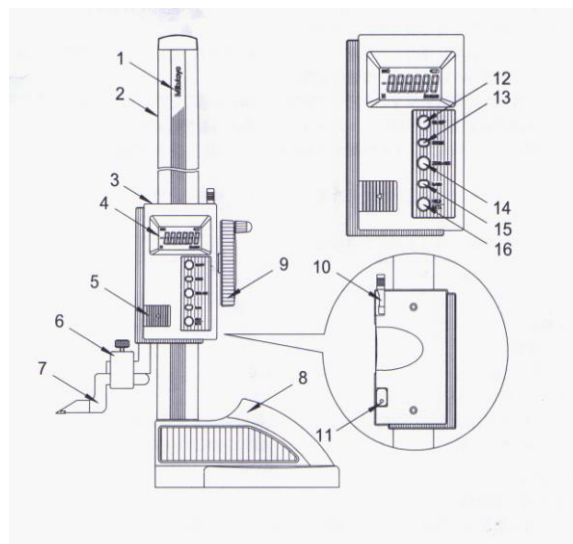
Přístroj slouží k měření výšky tablety s přesností 0,01 mm

Výrobce: Mitutoyo, Japonsko

Obr. č. 3. Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tahu a tlaku



Obr. č. 4. Výškoměr digimatic Height Gage HDS



3.6. Příprava tablet a stanovení plasticity

3.6.1. Příprava tablet pro Creep test.

Ze zkoušené látky – Avicel PH 200 se odvážilo vždy 500 mg s přesností na 1 mg a každá navážka se kvantitativně převedla do matrice. Před lisováním se matrice s navážkou mírně sklepla a zasunul se do ní dolní lisovací trn, který se fixoval zajišťovací částí. Po zasunutí horního lisovacího trnu se matrice vložila mezi čelisti lisu. Nastavila se požadovaná lisovací síla a spustil se posun čelistí k sobě. Při dosažení maximální síly se udržovala tato síla konstantní a to po dobu 180 sekund. Během této doby se výška tablete stále snižovala. Byla zaznamenána změna výšky při 180s prodlevě a tento záznam byl použit pro výpočet Creep testu. Bylo použito deset lisovacích sil, každá byla testována šestkrát. Celkově bylo tedy vylisováno šedesát tablet.

Jednotlivé lisovací síly:

0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10; 15 (kN)

Což odpovídá lisovacím tlakům:

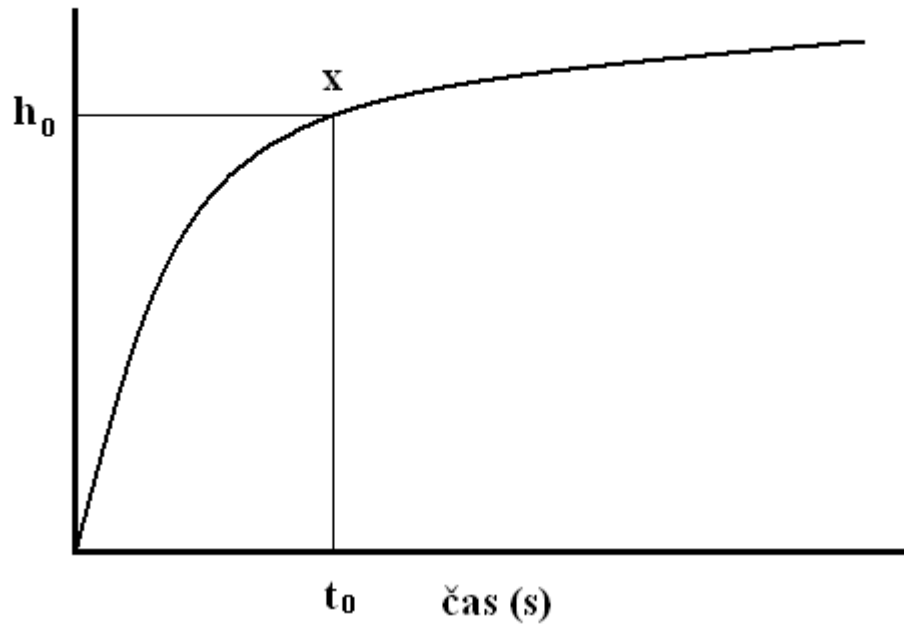
1,414715; 2,829431; 5,658861; 11,31772; 16,97658; 22,63544; 28,29431;
42,44146; 56,58861; 84,88292 (MPa)

Rychlost lisování byla 1 mm/s a stejná byla i rychlost předzatížení. Samotné předzatížení bylo 2 N. Po vylisování každé tablety byl vytvořen protokol o průběhu lisování a to pomocí softwaru, který byl připojen k lisovacímu přístroji. Pro další zpracování se použil program Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel.

Postup výpočtu parametrů Creep testu.

Obr. č. 5.

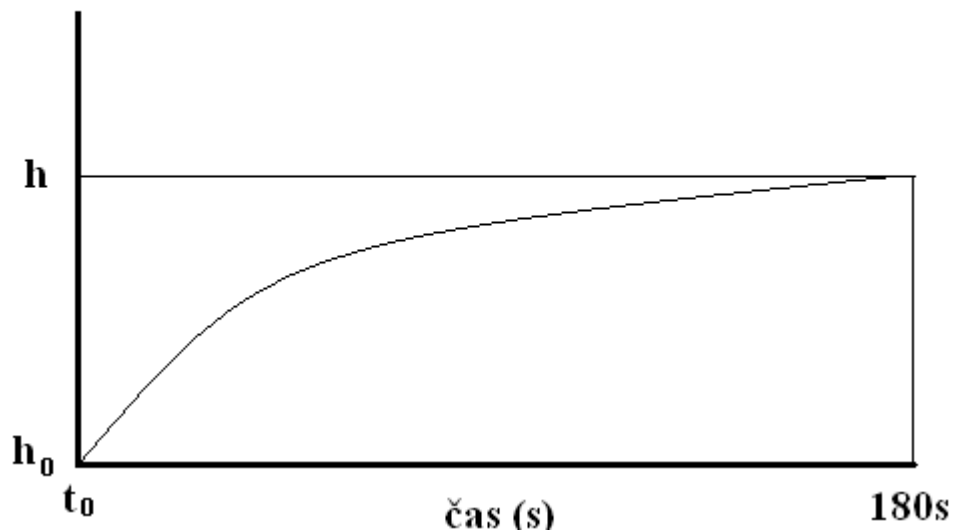
**dráha
trnu**



Obrázek č. znázorňuje vztah dráhy trnu na čase. Od bodu t_0 se udržuje konstantní lisovací síla. Bod h_0 udává dráhu trnu v čase t_0 . Lisovací síla (N) byla přepočtena na tlak (Mpa). Záznam o dráze trnu se umazal a dále se tedy pracovalo pouze s částí záznamu, po který působil konstantní tlak.

Obr. č. 6.

**dráha
trnu**



Výpočet Creep testu J(t) probíhal podle následujícího vzorce:

$$J(t) = \frac{h_0 - h}{l_0} = \frac{\Delta h}{LT}$$

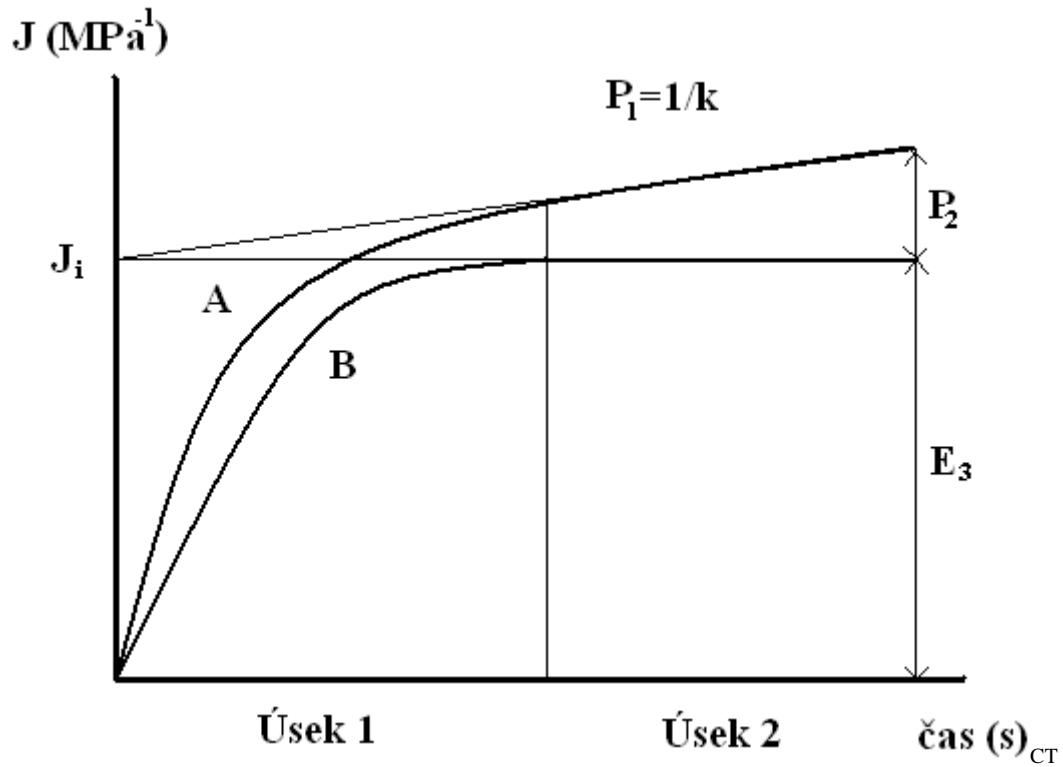
h₀ (mm).....dráha trnu při dosažení maximálního tlaku

h (mm).....dráha trnu na konci 180s prodlevy

l₀ (mm).....výška tablety v čase t₀

LT (MPa).....lisovací tlak, který byl udržován konstantní 180s

Obr. č. 7.



Obrázek číslo znázorňuje závislost Creep testu $J(t)$ na čase a to křivkou A. Tato křivka má v úseku dva přímkovou část, u níž byla po vymazání nepřímkového úseku jedna vypočítána směrnice k . Převrácená hodnota směrnice k nám dává plasticitu P_{CT1} .

$$P_{CT1} = 1/k \text{ (MPa.s)}$$

Extrapolujeme-li přímkovou část křivky A do úseku jedna, protne osu y v bodě J_i . Hodnota J_i je rovna elastické konstantě E_{CT3} (MPa^{-1}).

Křivku B získáme z rovnice :

$$B = J(t) - (k * t)$$

Křivka B dosáhne své maximální hodnoty J_i a dále je rovnoběžná s osou x. Přímková část se odmaže a zůstává nám exponenciála, kterou jsme proložili v programu Origin Professional 7.5 dvojexponenciální rovnicí:

$$J_i = A_1 \exp^{-\frac{1}{k_1}t} + A_2 \exp^{-\frac{1}{k_2}t} + y_0$$

$k_1 = ECT_1$ (s).....okamžitá elasticita

$k_2 = ECT_2$ (s).....retardovaná, zpožděná elasticita

Odečtením konstanty J_i od $J(t)$ ve 180s získáme hodnotu plasticity P_{CT2} (MPa^{-1}). Tuto hodnotu jsme pak použili k výpočtu faktoru plasticity FP:

$$FP = P_{CT2} / ECT_3$$

3.6.2. Příprava tablet pro test Stress relaxation.

Opět se daná surovina lisovala po 500mg, nastavení přístroje však bylo odlišné.

Nastavení: rychlost cyklu 2m/s

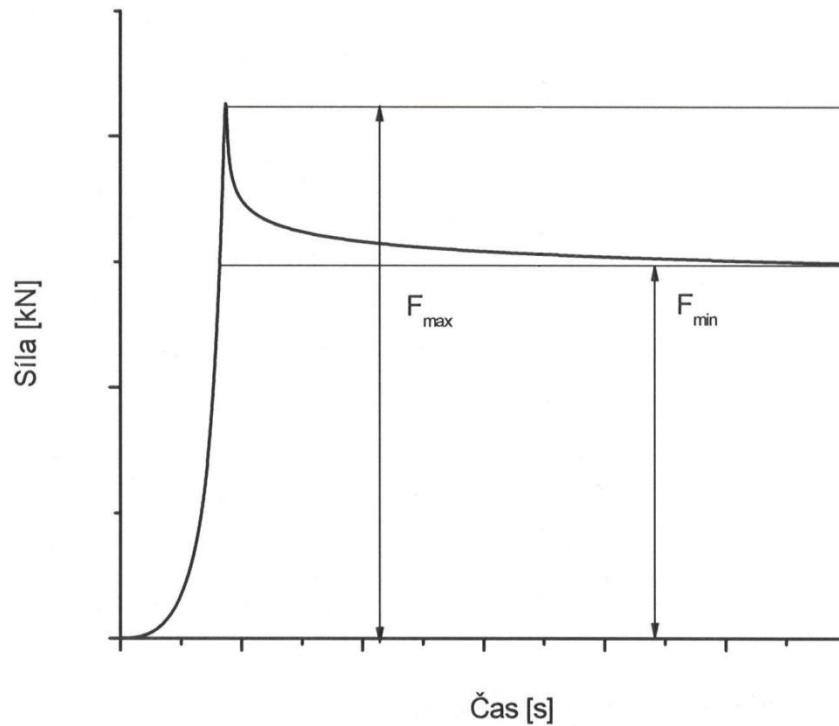
rychlost předzatížení 2m/s

předzatížení 2 N

vzdálenost čelistí 117

Lisovací síly i počet tablet zůstaly stejné, liší se pouze způsob lisování. Každá tableta byla dolisována do přednastaveného lisovacího tlaku, při jehož dosažení se zastavil horní trn, výška tablety tedy zůstala konstantní, zaznamenával se pokles síly v tabletě. Délka prodlevy při které se sledoval pokles síly byla 180s. Následující obrázek znázorňuje pokles síly v tabletě na čase.

Obr. č. 8.



Pro výpočet parametrů poklesu sil v tabletě při prodlevě 180s byla použita trojexponenciální rovnice:

$$F = A_1 * \exp^{-\frac{x}{t_1}} + A_2 * \exp^{-\frac{x}{t_2}} + A_3 * \exp^{-\frac{x}{t_3}} + y_0$$

Parametry této rovnice byly vypočteny v programu Origin Professional 7.5 pomocí funkce ExpDec3.

F (N).....síla v tabletě v daném okamžiku v čase x (s)

A₁₋₃ (N).....množství síly která při daném ději poklesne

T₁₋₃relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje

Y₀.....síla, která v tabletě zůstává po skončení 180s

Lisovací síla byla přepočtena na lisovací tlak Mpa, také parametr Ai byl převeden na MPa a je číselně rovenelastickému modulu Ei.

Zbytková plasticita P_R (MPa.s) se vypočítala ze součinu Ei*ti, a to pro každý lisovací tlak. Celková plasticita P_c (MPa.s) je potom plocha pod

křivkou závislosti P /příslušný lisovací tlak na lisovacím tlaku. Pokles sil během prodlevy byl rozdělen na tři děje, získáváme tedy i tři celkové plasticity P_{SR1-3} .

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

E_{CT1}	=	okamžitá elasticita (s)
E_{CT2}	=	opožděná elasticita (s)
E_{CT3}	=	elasticita Creep testu vypočtená z poklesu výšky tablety (MPa^{-1})
E_{CT1C}	=	celková okamžitá elasticita (s)
E_{CT2C}	=	celková opožděná elasticita (s)
$E_{CT1/LT}$	=	upravená okamžitá elasticita (s/MPa)
$E_{CT2/LT}$	=	upravená opožděná elasticita (s/MPa)
E_{SR1}	=	pokles tlaku v tabletě při prvním ději (MPa)
E_{SR2}	=	pokles tlaku v tabletě při druhém ději (MPa)
E_{SR3}	=	pokles tlaku v tabletě při třetím ději (MPa)
E_{SR1C}	=	celkový pokles tlaku v tabletě při prvním ději (MPa)
E_{SR2C}	=	celkový pokles tlaku v tabletě při druhém ději (MPa)
E_{SR3C}	=	celkový pokles tlaku v tabletě při třetím ději (MPa)
$E_{SR1/LT}$	=	upravený pokles tlaku v tabletě při prvním ději
$E_{SR2/LT}$	=	upravený pokles tlaku v tabletě při druhém ději
$E_{SR3/LT}$	=	upravený pokles tlaku v tabletě při třetím ději
F_P	=	faktor plasticity
F_{PC}	=	celkový faktor plasticity
k	=	směrnice přímkové části funkce $J(t)$ (s^{-1})
LT	=	lisovací tlak (MPa)
P_{CT1}	=	plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice k (MPas)
P_{CT2}	=	plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety (MPa^{-1})
P_{CT1C}	=	celková plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice k (MPas)
P_{CT2C}	=	celková plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety (MPa^{-1})
$P_{CT1/LT}$	=	upravená plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice k
$P_{CT2/LT}$	=	upravená plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety
P_{SR1}	=	plasticita prvního děje u Stress relaxation (MPas)
P_{SR2}	=	plasticita druhého děje u Stress relaxation (MPas)
P_{SR3}	=	plasticita třetího děje u Stress relaxation (MPas)
P_{SR1C}	=	celková plasticita prvního děje u Stress relaxation (MPas)

P_{SR2C}	= celková plasticita druhého děje u Stress relaxation (MPas)
P_{SR3C}	= celková plasticita třetího děje u Stress relaxation (MPas)
$P_{SR1/LT}$	= upravená plasticita prvního děje u Stress relaxation (MPas)
$P_{SR2/LT}$	= upravená plasticita druhého děje u Stress relaxation (MPas)
$P_{SR3/LT}$	= upravená plasticita třetího děje u Stress relaxation (MPas)
s	= směrodatná odchylka
x	= průměr

4.2. Tabulky

Tabulka 1 : Teoretické a skutečné lisovací tlaky.

LT (kN)	LTτ (MPa)	LTs (MPa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,063557	0,004907
0,5	3,767	3,9938	0,010426
1	7,534	7,888226	0,019807
2	15,068	18,51188	0,014855
3	22,6019	23,83736	0,051119
4	30,1359	32,10153	0,040314
5	37,6699	40,27665	0,112218
7,5	56,5048	61,15782	0,096974
10	75,3398	81,41669	0,176532
15	113,0097	123,4231	0,238812

Tabulka 2 : Hodnoty parametrů E_{CT3} , P_{CT2} , k u Creep testu.

LTs (MPa)		E_{CT3} (MPa⁻¹)		P_{CT2} (MPa⁻¹)		k (MPa⁻¹s⁻¹)	
X	s	X	s	X	s	X	s
2,063557	0,004907	0,073623	0,001535	0,00239	0,000112	74983,84	3741,85
3,9938	0,010426	0,053613	0,000865	0,00165	4,96E-05	108536,9	3245,214
7,888226	0,019807	0,033708	0,000285	0,000994	1,64E-05	180330,8	2795,708
18,51188	0,014855	0,003113	0,00068	0,000607	7,73E-06	292964	2059,968
23,83736	0,051119	0,002148	0,000115	0,001217	0,00202	455387,4	6940,602
32,10153	0,040314	0,001517	0,000241	0,000282	5,01E-06	623279,2	12936,72
40,27665	0,112218	0,001235	0,000132	0,00205	0,004492	818366,2	10057,65
61,15782	0,096974	0,000708	7,37E-05	0,000129	2,8E-06	1366415	19456,21
81,41669	0,176532	0,000599	7,91E-06	9,06E-05	2,42E-06	1960165	29851,89
123,4231	0,238812	0,000282	3,07E-05	4,87E-05	4,4E-06	3654679	276240,5

Tabulka 3 : Hodnoty parametrů E_{CT1} , E_{CT2} , P_{CT1} , FP u Creep testu.

LTs (MPa)		E_{CT1} (s)		E_{CT2} (s)		P_{CT1} (MPa.s)		FP_{CT}	
X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
2,064	0,005	20,408	0,648	0,574	0,014	74983,840	3741,850	0,032	0,001
3,994	0,010	27,131	0,480	0,723	0,016	108536,932	3245,214	0,031	0,001
7,888	0,020	32,230	1,811	0,765	0,035	180330,811	2795,708	0,029	0,000
18,512	0,015	25,564	3,092	2,089	0,757	292963,975	2059,968	0,203	0,044
23,837	0,051	25,325	1,237	1,747	0,178	455387,420	6940,602	0,559	0,921
32,102	0,040	25,802	2,140	1,760	0,448	623279,235	12936,715	0,190	0,030
40,277	0,112	24,524	1,331	1,483	0,292	818366,202	10057,648	0,176	0,019
61,158	0,097	27,285	0,773	1,537	0,352	1366415,497	19456,206	0,185	0,025
81,417	0,177	24,141	0,567	1,008	0,034	1960165,164	29851,889	0,151	0,004
123,423	0,239	24,694	0,303	1,126	0,148	3654679,246	276240,497	0,174	0,017

Tabulka 4 : Upravené hodnoty parametrů E_{CT1} , E_{CT2} , P_{CT1} , FP pro výpočet celkových hodnot parametrů u Creep testu.

LTs (MPa)		E_{CT1}/LTs	E_{CT2}/LTs	P_{CT1}/LTs	FP_{CT}/LTs
		($MPa^{-1}.s$)	($MPa^{-1}.s$)	(s)	(MPa^{-1})
X	s	X	X	X	X
2,063557	0,0049068	9,88989	0,278291	36337,19	0,015728
3,9938	0,0104257	6,79316	0,180998	27176,36	0,007708
7,888226	0,0198071	4,085778	0,097033	22860,76	0,003737
18,51188	0,0148553	1,380953	0,112836	15825,73	0,010962
23,83736	0,0511193	1,062427	0,073275	19103,94	0,023468
32,10153	0,0403144	0,803754	0,054821	19415,87	0,00592
40,27665	0,1122183	0,608898	0,036809	20318,63	0,004364
61,15782	0,0969744	0,446142	0,025138	22342,45	0,003018
81,41669	0,1765316	0,296509	0,012382	24075,72	0,001858
123,4231	0,2388118	0,200079	0,009127	29610,99	0,001408

Tabulka 5 : Celkové hodnoty parametrů E_{CT1} , E_{CT2} , P_{CT1} , FP_{CTC} u Creep testu.

E_{CT1C} (s)	E_{CT2C} (s)	P_{CT1C} (MPa.s)	FP_{CTC}
115,2825	4,97743	$2,822 \cdot 10^6$	0,57322

Tabulka 6 : Hodnoty parametrů t_{SR1} , t_{SR2} , t_{SR3} u testu Stress relaxation.

LTs (MPa)		t_{SR1} (s)		t_{SR2} (s)		t_{SR3} (s)	
X	s	X	s	X	s	X	s
0,633502	0,003068	0,186102	0,019132	4,834735	1,530241	67,60957	8,646879
1,5145693	0,00447	0,23407	0,121407	4,843418	1,322895	73,66798	9,411116
2,9625629	0,015944	0,169748	0,003171	3,687185	0,176135	59,88583	1,734223
4,4005889	0,007603	0,169722	0,0026	3,43653	0,080847	57,54895	0,92554
5,8521962	0,0184	0,174017	0,002245	3,31224	0,057925	56,36913	1,840803
8,8162983	0,034449	0,185422	0,021679	3,235615	0,145126	55,73398	1,66323
11,773845	0,031432	0,21968	0,009748	3,521285	0,109127	58,51022	0,769299
14,852898	0,022942	0,205107	0,015019	3,28159	0,149011	57,13974	0,956679
17,900289	0,025658	0,206212	0,020374	3,22578	0,175631	57,43522	1,02235
20,917056	0,03554	0,212808	0,018017	3,364835	0,151894	58,49448	1,321903
24,059167	0,073428	0,230002	0,019181	3,345078	0,097284	59,02722	0,706095
27,199364	0,110256	0,230933	0,011255	3,342508	0,090445	59,59136	1,201918
30,366091	0,070057	0,230233	0,013789	3,481765	0,072667	59,78589	0,765034
46,53491	0,214093	0,258358	0,012018	3,69227	0,051362	61,54079	0,463165
63,129124	0,214669	0,28718	0,007065	3,29715	0,15919	63,51757	0,426929
96,334661	0,542228	0,326912	0,009928	3,991302	0,067433	68,42039	0,532785
129,21755	0,499082	0,351392	0,009434	4,205708	0,080844	70,02285	0,482579
191,56302	0,544128	0,409182	0,00988	4,823423	0,086232	65,56773	0,569241

Tabulka 7 : Hodnoty parametrů E_{SR1} , P_{SR1} , E_{SR2} , P_{SR2} , E_{SR3} , P_{SR3} u testu

Stress relaxation.

PSR3 (MPa.s)	S	0,2209	0,4705	0,0221	1,4616	0,2029	0,2700	0,1282	0,0940	0,2440
	X	0,7503	1,9162	2,8525	3,4021	5,1785	7,2766	9,7636	11,7780	13,9121
ESR3 (MPa)	S	0,0031	0,0034	0,0012	0,0255	0,0013	0,0020	0,0036	0,0036	0,0016
	X	0,0111	0,0258	0,0477	0,0593	0,0919	0,1305	0,1669	0,2062	0,2422
PSR2 (MPa.s)	S	0,0197	0,0178	0,0114	0,0109	0,0102	0,0185	0,0164	0,0258	0,0404
	X	0,0583	0,1370	0,2180	0,3023	0,3832	0,5366	0,7306	0,8498	0,9669
ESR2 (MPa)	S	0,0004	0,0033	0,0009	0,0013	0,0013	0,0045	0,0058	0,0047	0,0048
	X	0,0120	0,0290	0,0591	0,0879	0,1157	0,1659	0,2076	0,2591	0,2999
PSR1 (MPa.s)	S	0,0008	0,0052	0,0006	0,0005	0,0006	0,0077	0,0121	0,0191	0,0246
	X	0,0048	0,0120	0,0209	0,0306	0,0415	0,0587	0,0999	0,0999	0,1094
ESR1 (MPa)	S	0,0021	0,0118	0,0022	0,0008	0,0028	0,0238	0,0427	0,0617	0,0631
	X	0,0258	0,0530	0,1234	0,1801	0,2386	0,3170	0,4537	0,4843	0,5255
LTs (MPa)	S	0,0031	0,0045	0,0159	0,0076	0,0184	0,0344	0,0314	0,0229	0,0257
	X	0,6335	1,5146	2,9626	4,4006	5,8522	8,8163	11,7738	14,8529	17,9003

0,3997	0,2636	0,3771	0,1920	0,1316	0,4388	0,3800	0,4686	0,7023
16,0002	18,3541	20,5317	22,4099	31,3881	37,9071	45,3070	43,1716	29,0040
0,0034	0,0034	0,0057	0,0037	0,0032	0,0048	0,0018	0,0041	0,0081
0,2735	0,3110	0,3446	0,3749	0,5101	0,5968	0,6622	0,6165	0,4423
0,0419	0,0513	0,0298	0,0270	0,0333	0,0232	0,0380	0,0476	0,0424
1,1133	1,2655	1,3652	1,4733	1,8876	2,1304	2,2487	2,1486	1,9994
0,0091	0,0039	0,0049	0,0045	0,0037	0,0029	0,0038	0,0054	0,0058
0,3379	0,3762	0,4082	0,4409	0,5422	0,5770	0,5634	0,5109	0,4145
0,0233	0,0356	0,0181	0,0270	0,0305	0,0367	0,0423	0,0387	0,0211
0,1290	0,1701	0,1670	0,1804	0,2400	0,2999	0,3392	0,3132	0,2468
0,0581	0,1112	0,0437	0,0437	0,0711	0,1060	0,1071	0,0996	0,0482
0,6021	0,7334	0,7217	0,7803	0,9262	1,0425	1,0359	0,8904	0,6031
0,0355	0,0734	0,1103	0,0701	0,2141	0,2147	0,5422	0,4991	0,5441
20,9171	24,0592	27,1994	30,3661	46,5349	63,1291	96,3347	129,2175	191,5630

Tabulka 8 : Upravené hodnoty parametrů E_{SR1} , P_{SR1} , E_{SR2} , P_{SR2} , E_{SR3} , P_{SR3} u testu Stress relaxation.

LT_s	$ESR1/LT_s$	$PSR1/LT_s$	$ESR2/LT_s$	$PSR2/LT_s$	$ESR3/LT_s$	$PSR3/LT_s$
(MPa)		(s)		(s)		(s)
0,6335	0,0408	0,0076	0,018942	0,092091	0,017572	1,184376
1,51457	0,035	0,0079	0,019135	0,090458	0,01702	1,265165
2,96256	0,04164	0,0071	0,019953	0,073577	0,016087	0,96286
4,40059	0,04093	0,0069	0,019986	0,068695	0,013471	0,773099
5,8522	0,04077	0,0071	0,019765	0,065475	0,015696	0,884873
8,8163	0,03596	0,0067	0,018823	0,060863	0,014807	0,825359
11,7738	0,03853	0,0085	0,017632	0,062054	0,014176	0,82926
14,8529	0,03261	0,0067	0,017446	0,057216	0,01388	0,792978
17,9003	0,02936	0,0061	0,016756	0,054018	0,013532	0,777197
20,9171	0,02879	0,0062	0,016154	0,053227	0,013077	0,764935
24,0592	0,03048	0,0071	0,015635	0,052598	0,012925	0,762871
27,1994	0,02653	0,0061	0,015008	0,050194	0,012669	0,754858
30,3661	0,0257	0,0059	0,014518	0,048516	0,012345	0,737991
46,5349	0,0199	0,0052	0,011651	0,040562	0,010961	0,674508
63,1291	0,01651	0,0048	0,00914	0,033747	0,009454	0,600469
96,3347	0,01075	0,0035	0,005849	0,023343	0,006874	0,470308
129,218	0,00689	0,0024	0,003954	0,016628	0,004771	0,3341
191,563	0,00315	0,0013	0,002164	0,010437	0,002309	0,151407

Tabulka 9 : Celkové hodnoty parametrů E_{SR1} , P_{SR1} , E_{SR2} , P_{SR2} , E_{SR3} , P_{SR3} u testu stress relaxation.

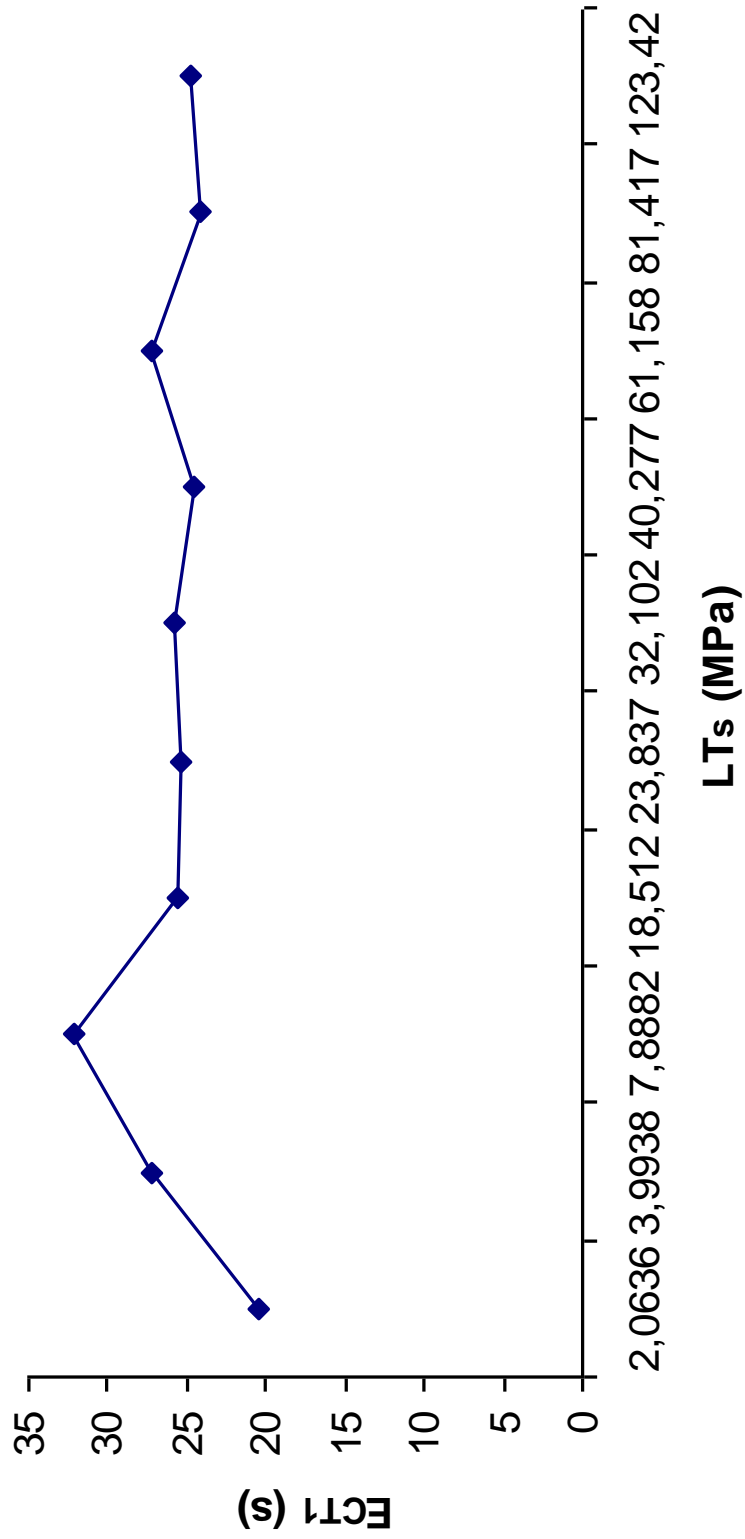
ESR1C (MPa)	PSR1C (MPa.s)	ESR2C (MPa)	PSR2C (MPa.s)	ESR3C (MPa)	PSR3C (MPa.s)
2,71491	0,72566	1,49909	5,5521	1,45648	92,62417

Tabulka 10 : Porovnání viskoelastických parametrů získaných Crčel testem a testem stress relaxation u tří pomocných látek.

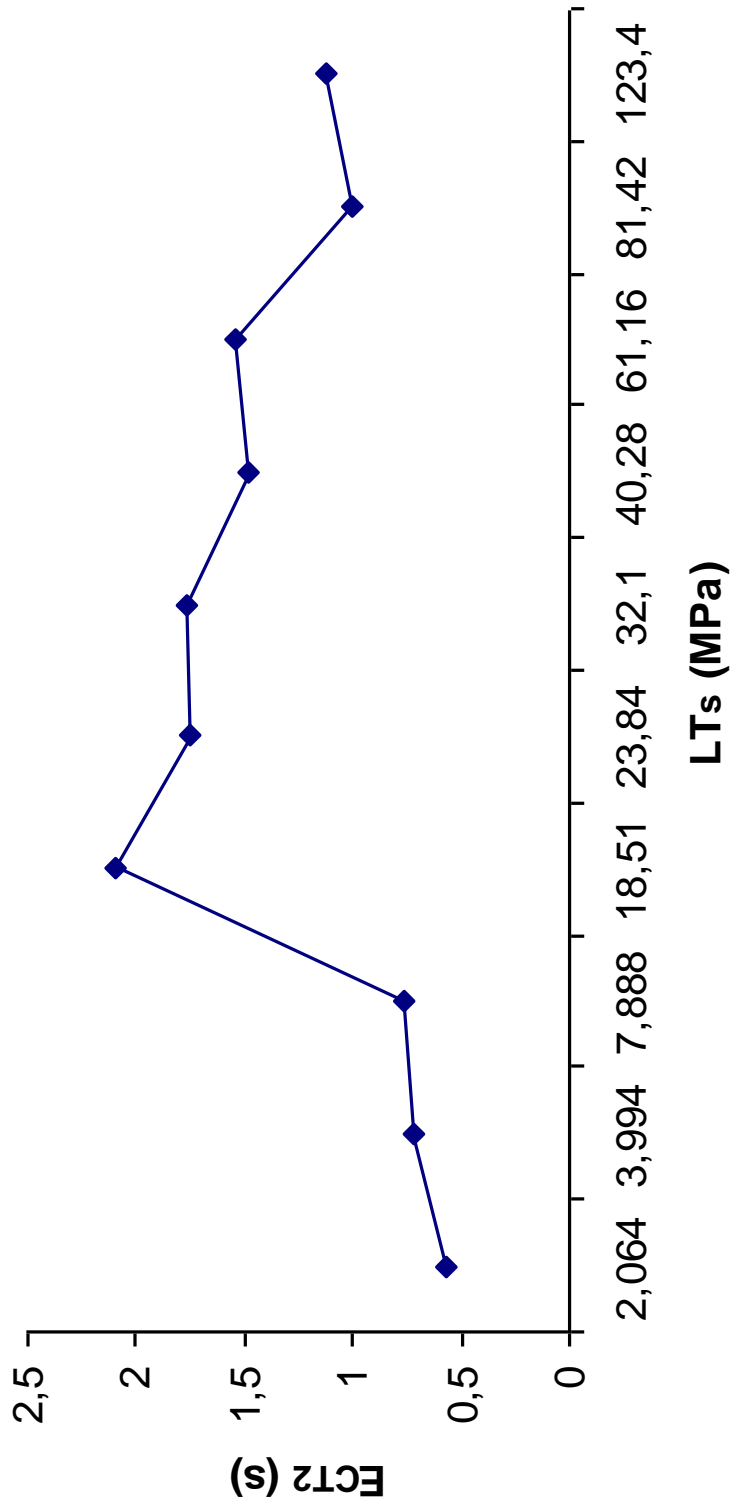
	Parametr	Látka	Creep test	Stress relaxation
ELASTICITA	E CT1C (s)	Avicel	115,28	
		Flow Lac	72,12	
		Emcompress	1133,692	
	E CT1C (s)	Avicel	4,977	
		Flow Lac	0,011	
		Emcompress	5,393	
ESR1C (MPa)	Avicel		2,71	
	Flow Lac		1,765	
	Emcompress		4,678	
ESR2C (MPa)	Avicel		1,49	
	Flow Lac		0,988	
	Emcompress		3,458	
ESR3C (MPa)	Avicel		1,45	
	Flow Lac		0,797	
	Emcompress		4,183	
PLASTICITA	PCT1C(Mpa.s)	Avicel	$2,82 \cdot 10^6$	
		Flow Lac	$10,06 \cdot 10^6$	
		Emcompress	$4,41 \cdot 10^6$	
	FPCTC	Avicel	0,57	
		Flow Lac	0,48	
		Emcompress	0,894	
	PSR1C (MPa.s)	Avicel		0,72
		Flow Lac		0,56
		Emcompress		1,726
	PSR2C (MPa.s)	Avicel		5,55
Flow Lac			4,41	
Emcompress			22,499	
PSR3C (MPa.s)	Avicel		92,62	
	Flow Lac		57,47	
	Emcompress		328,869	

4.3. Grafy

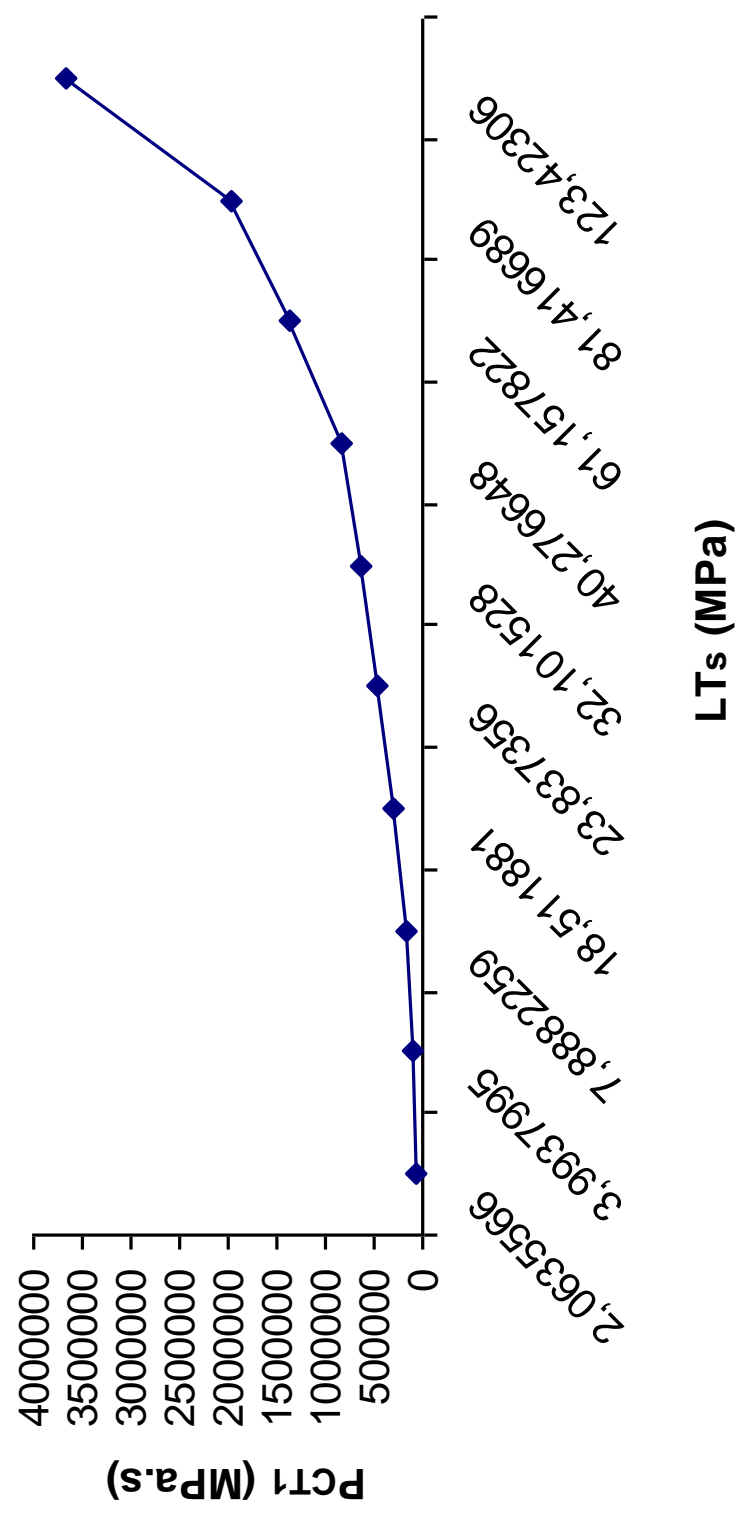
Graf č. 1 Závislost parametru ECT1 na LT u Creep testu.



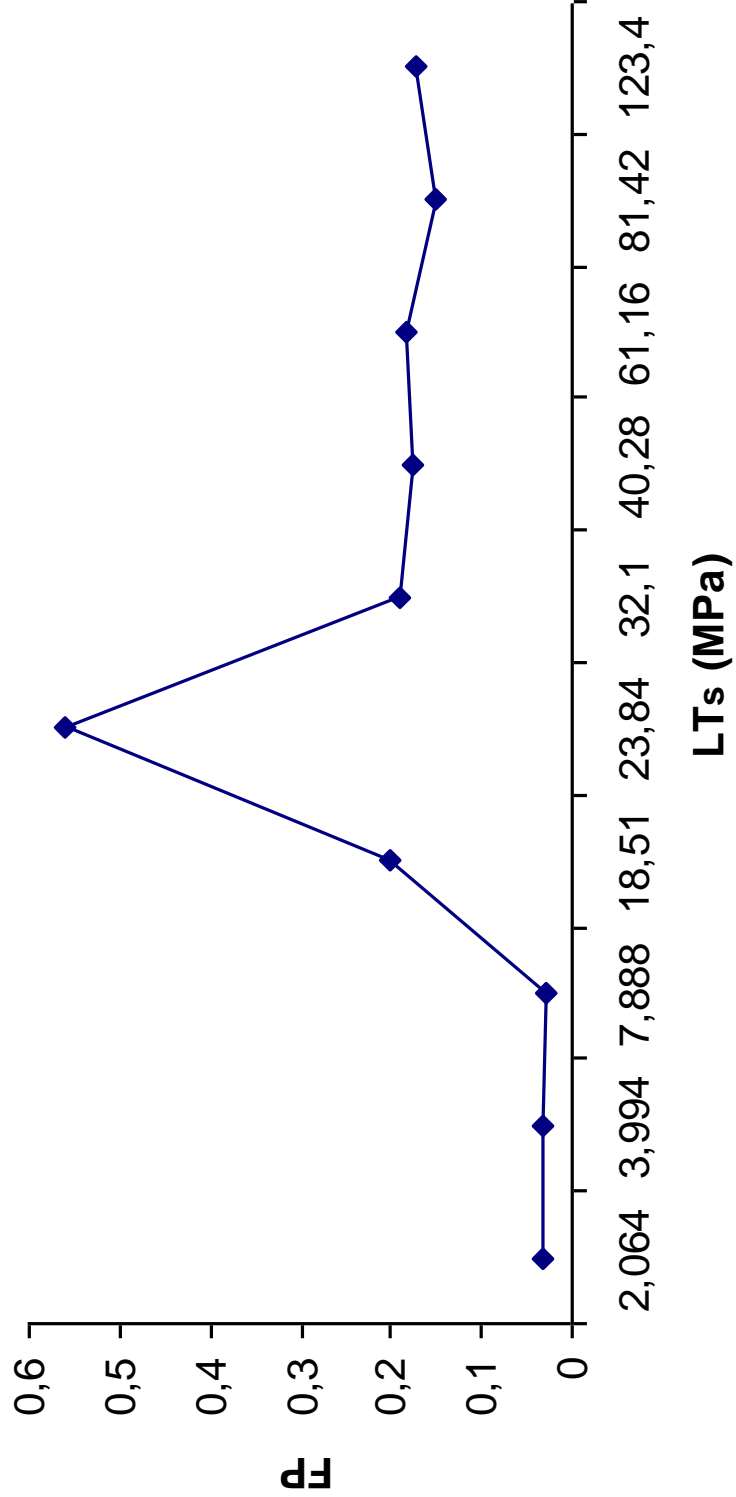
Graf č. 2 Závislost parametru ECT2 na LT u Creep testu.



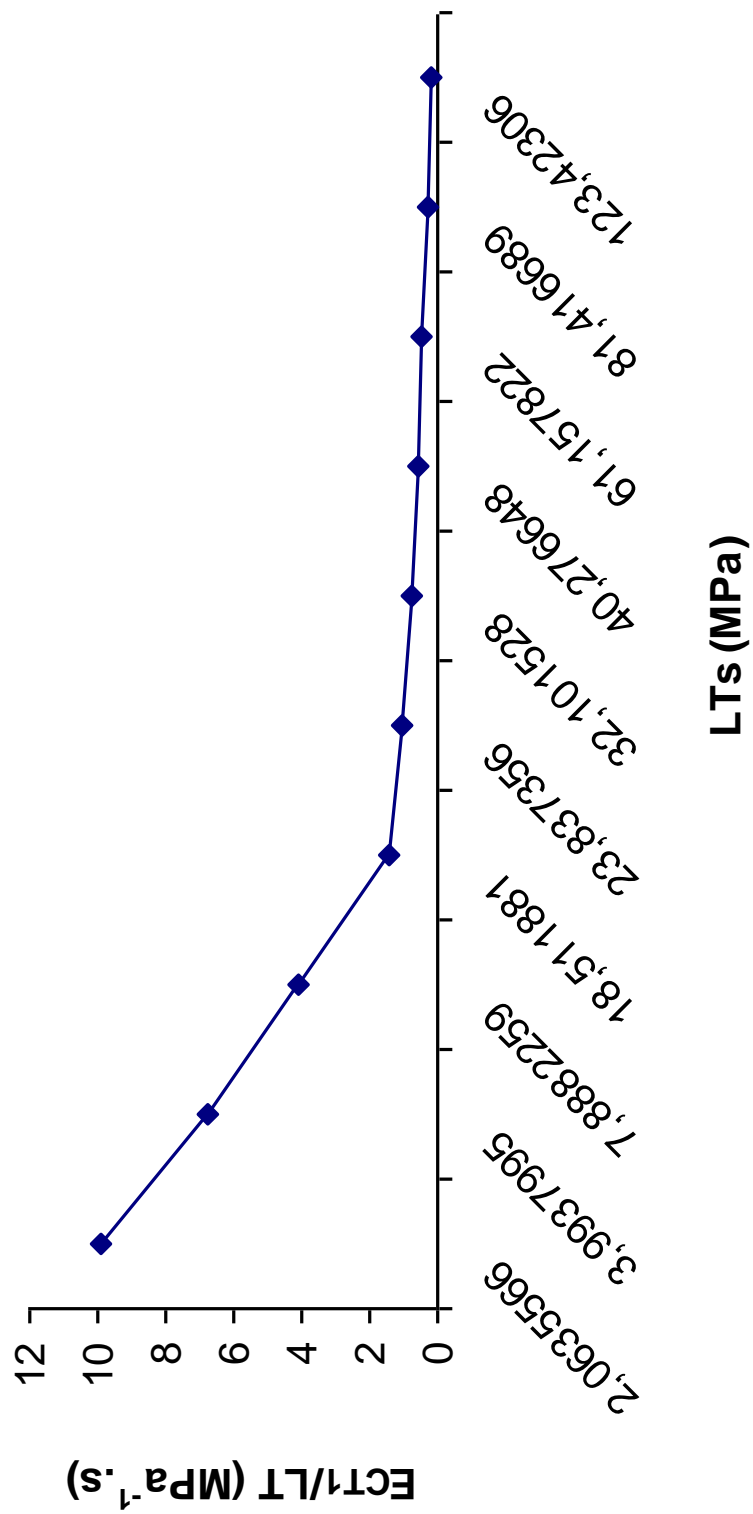
Graf č. 3 Závislost parametru PCT1 na LT u Creep testu.



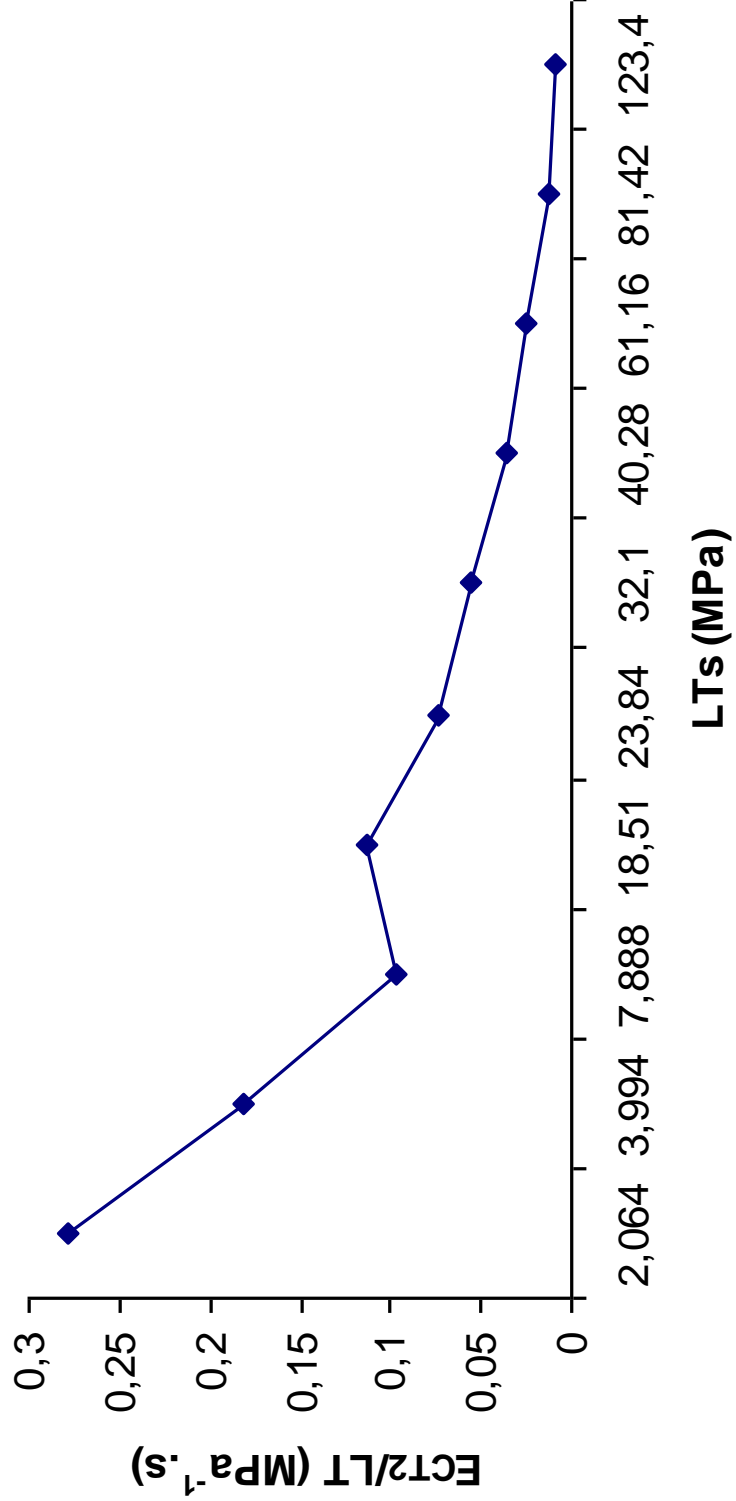
Graf č. 4 Závislost parametru FP na LT u Creep testu.



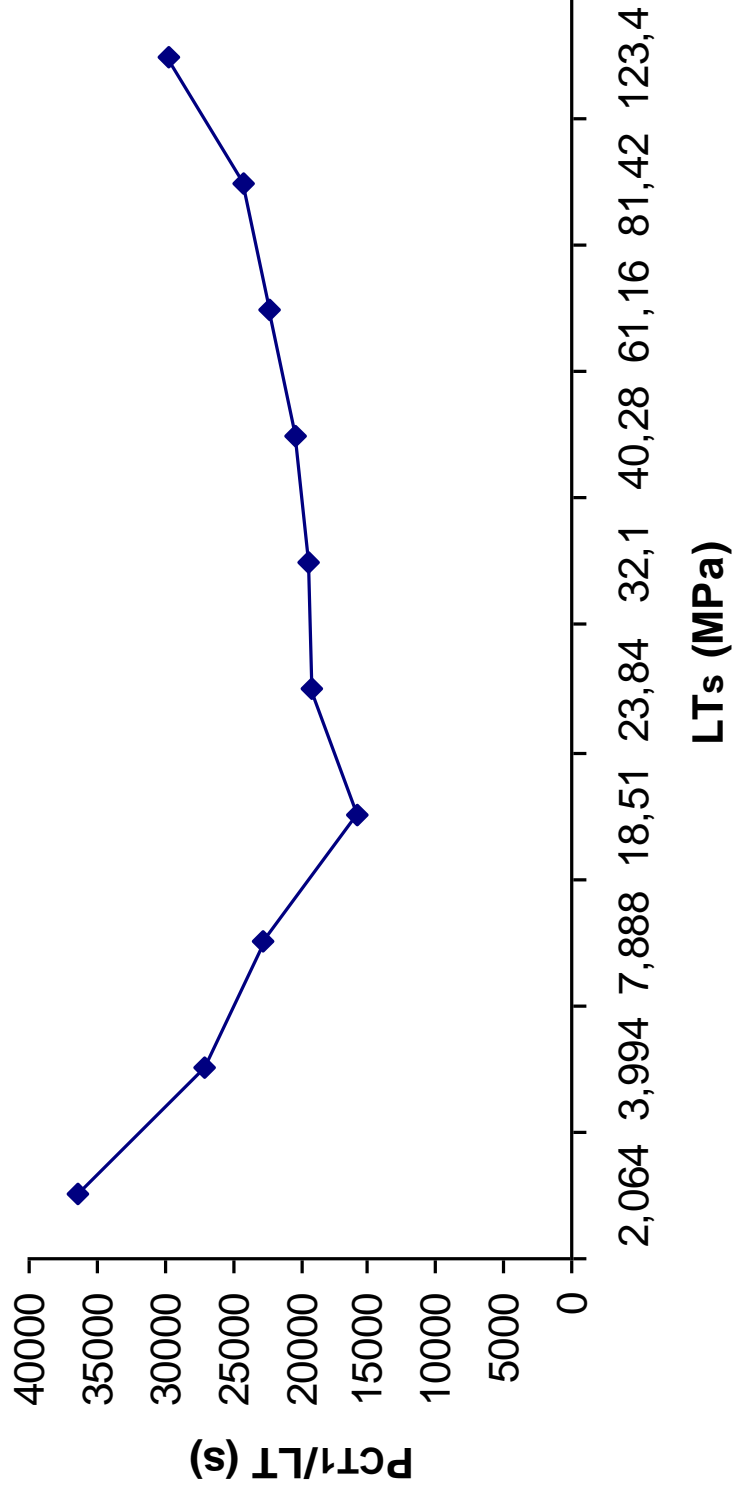
Graf č. 5 Závislost parametru ECT1/LT na LT u Creep testu.



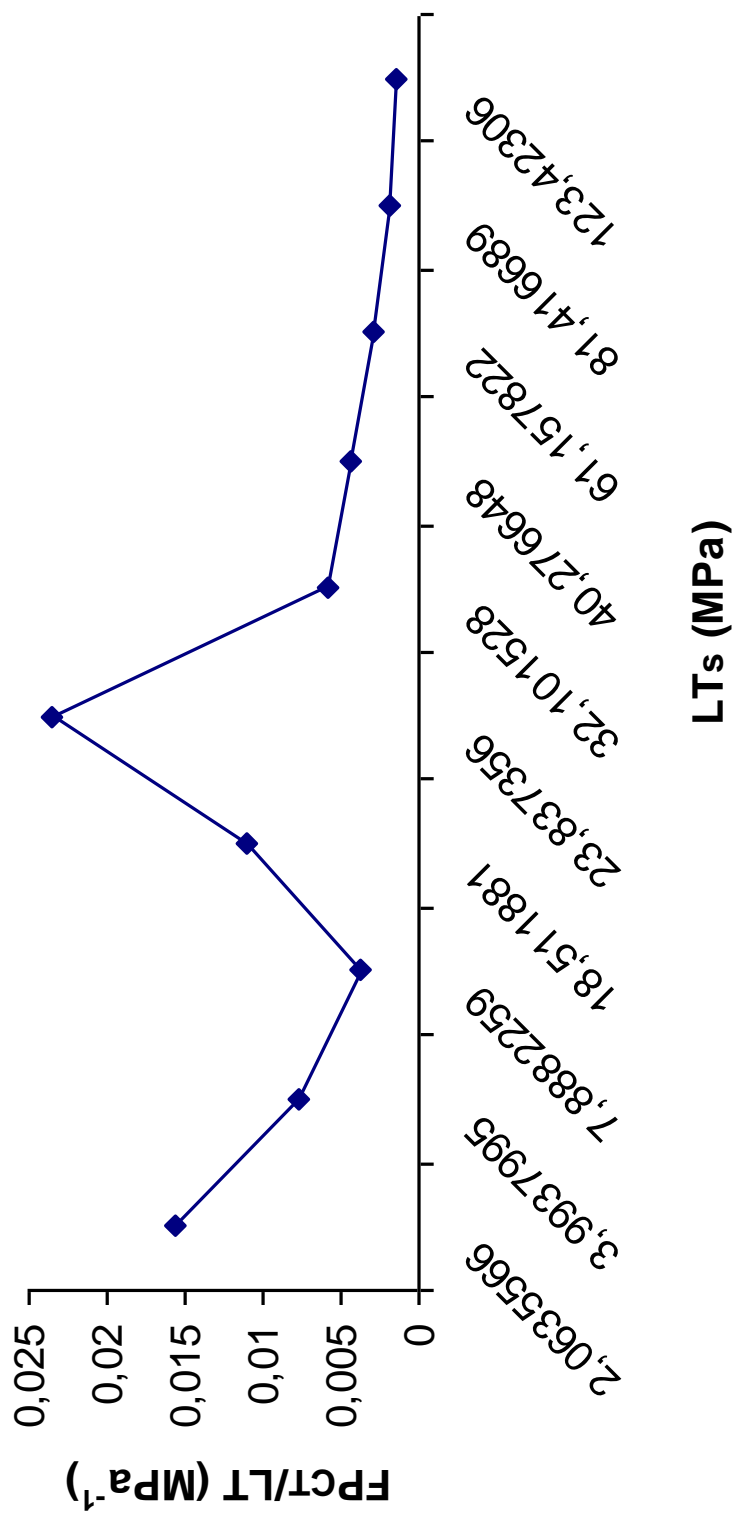
Graf č. 6 Závislost parametru ECT2/LT na LT u Creep testu.



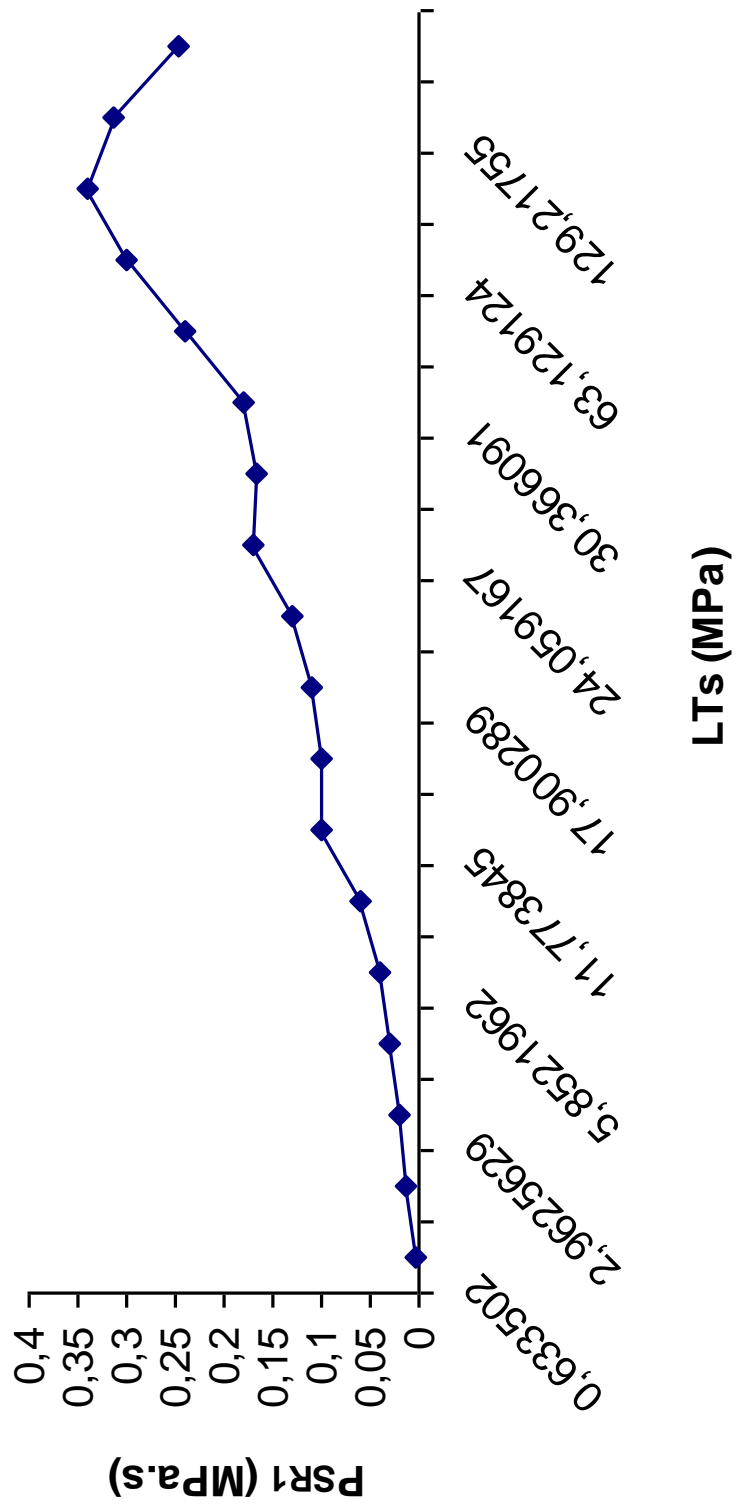
Graf č. 7 Závislost parametru PCT₁/LT na LT u Creep testu.



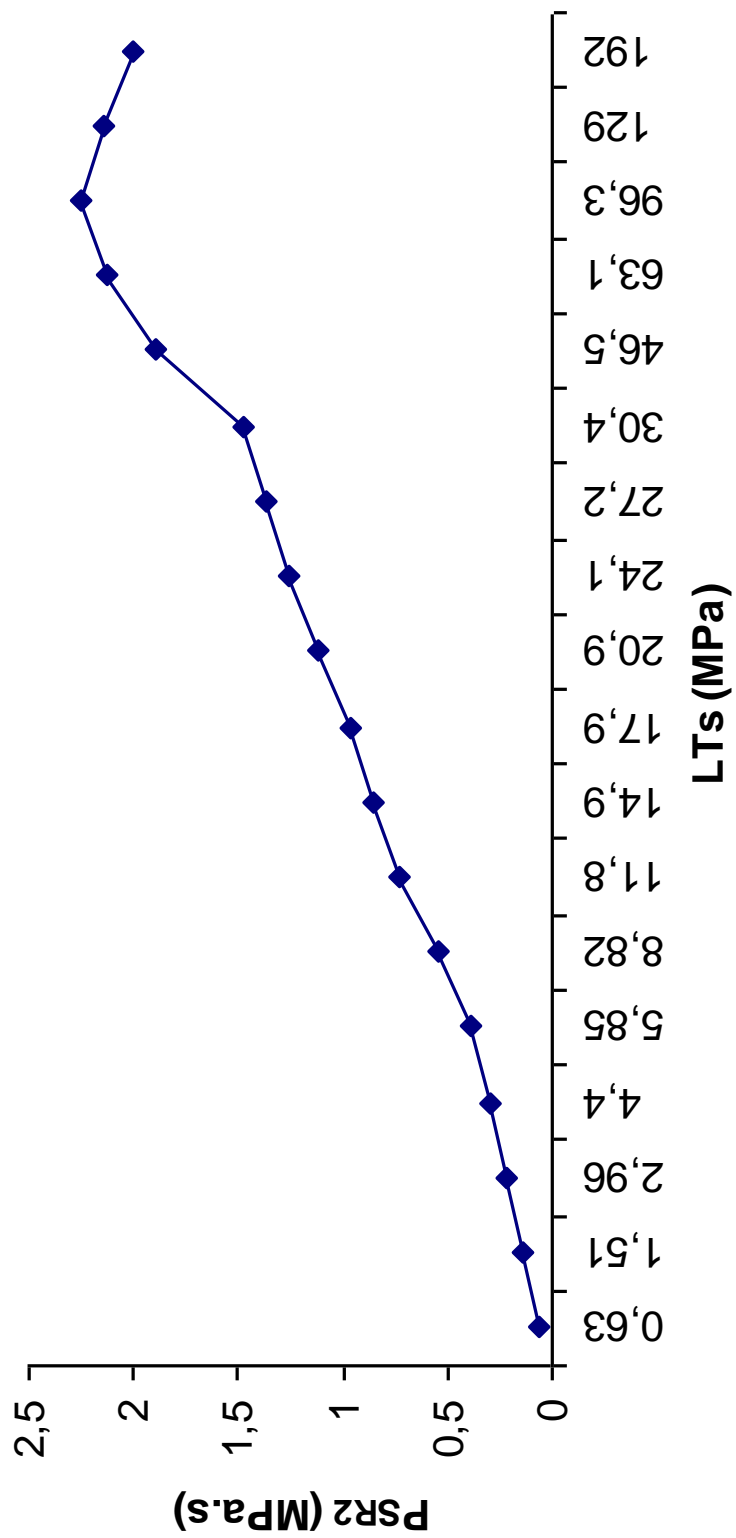
Graf č. 8 Závislost parametru FP/LT na Lt u Creep testu.



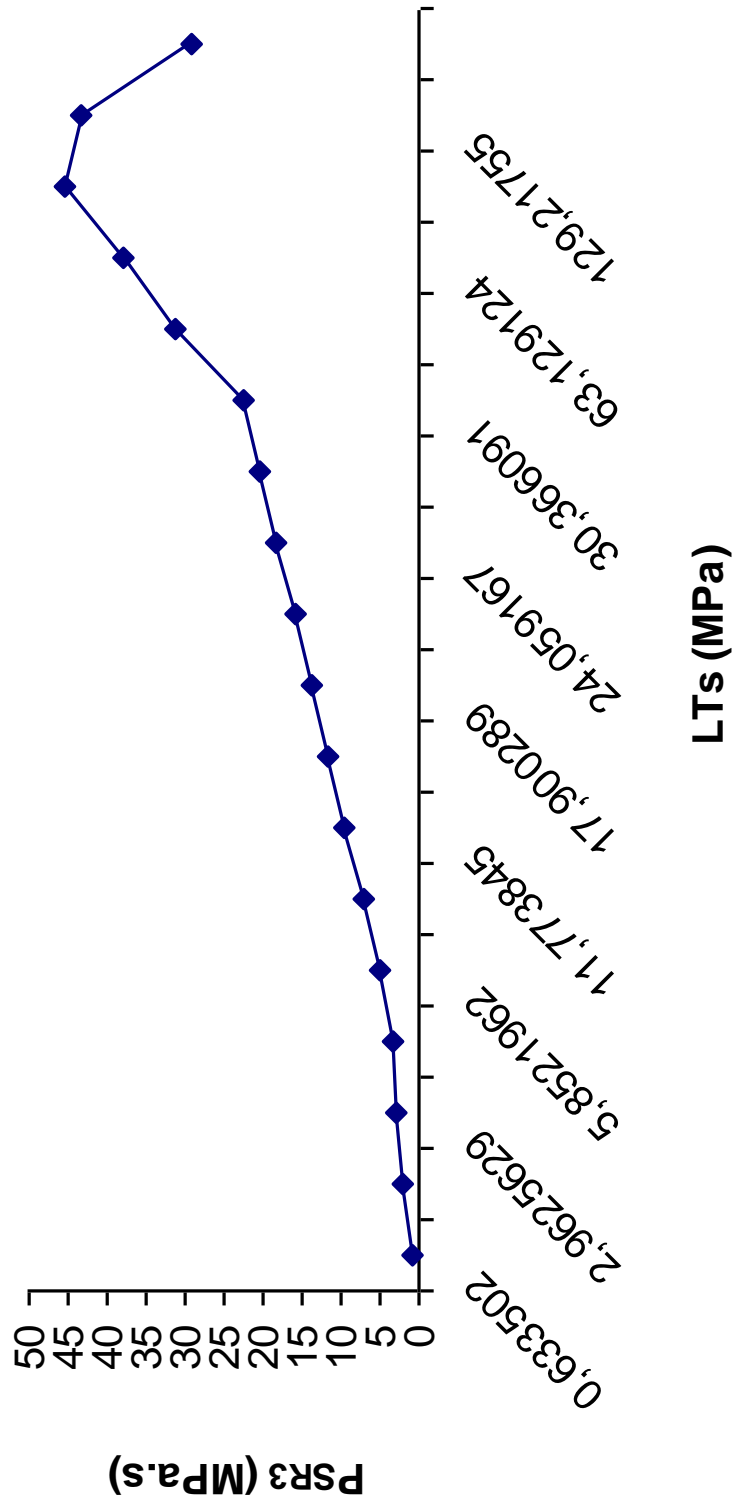
Graf č. 9 Závislost parametru PSR1 na LT u Stress relaxation.



Graf č. 10 Závislost parametru PSR2 na LT u Stress relaxation.

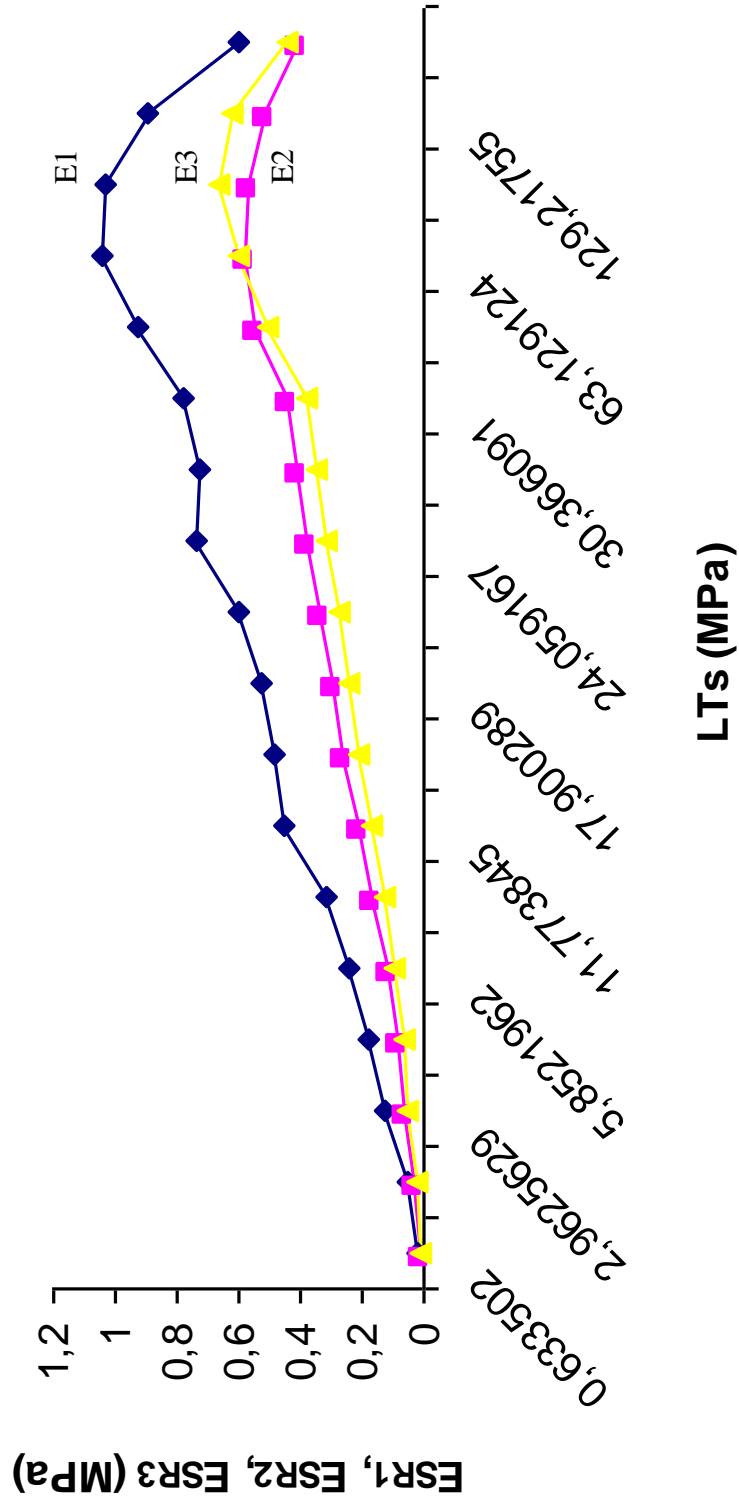


Graf č. 11 Závislost parametru PSR3 na LT u Stress relaxation.

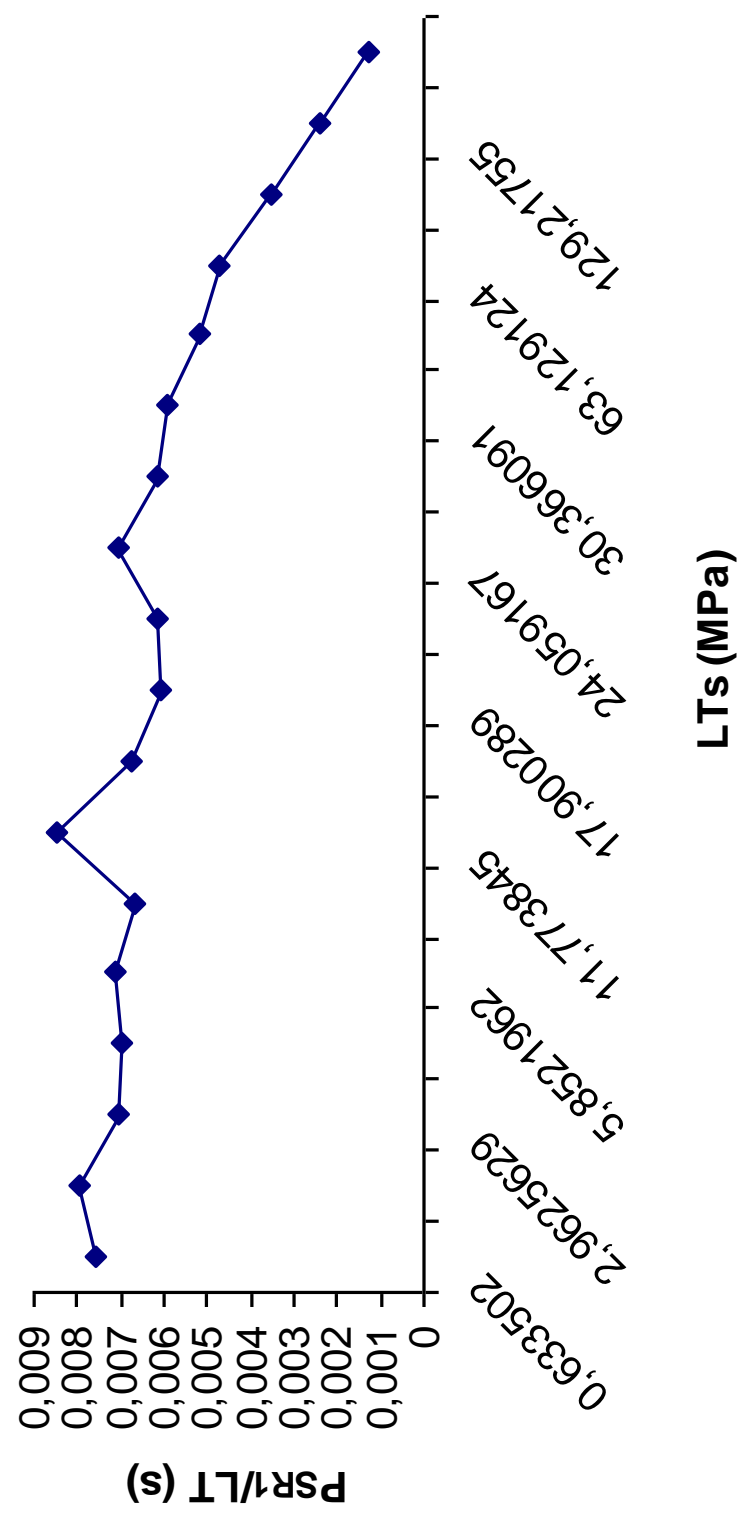


Graf č. 12 Závislost parametru ESR1, ESR2, ESR4 na LT u

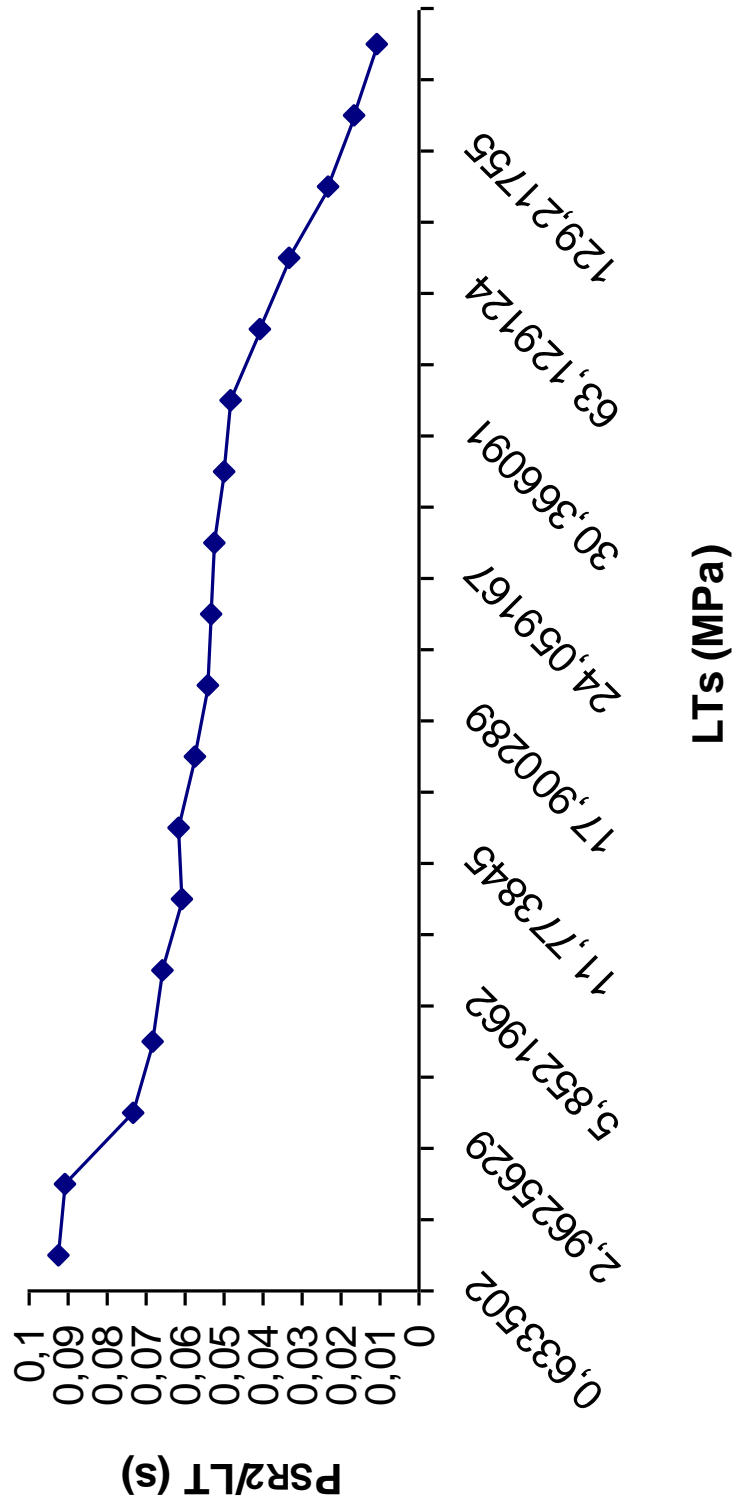
Stress relaxation



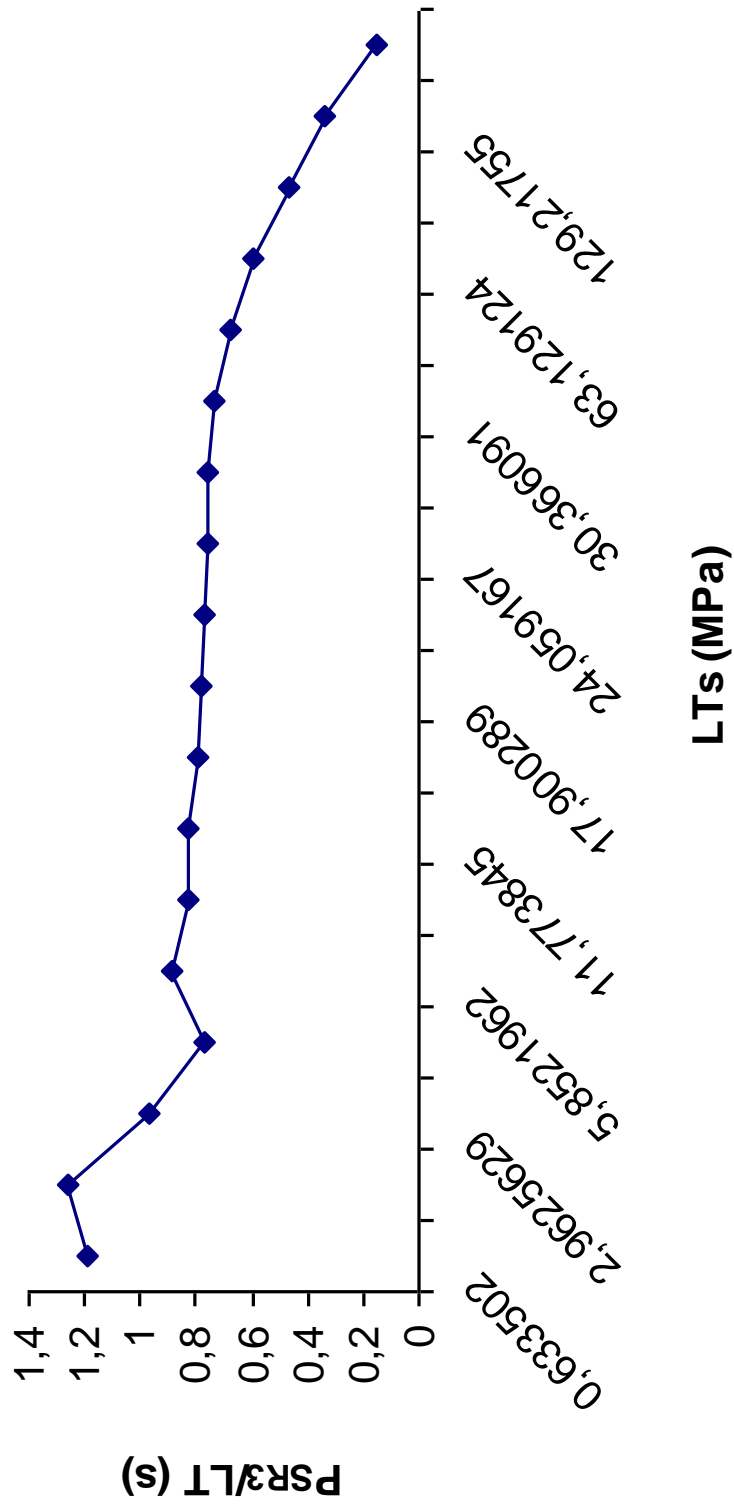
Graf č. 13 Závislost parametru PSR1/LT na LT u Stress relaxation.



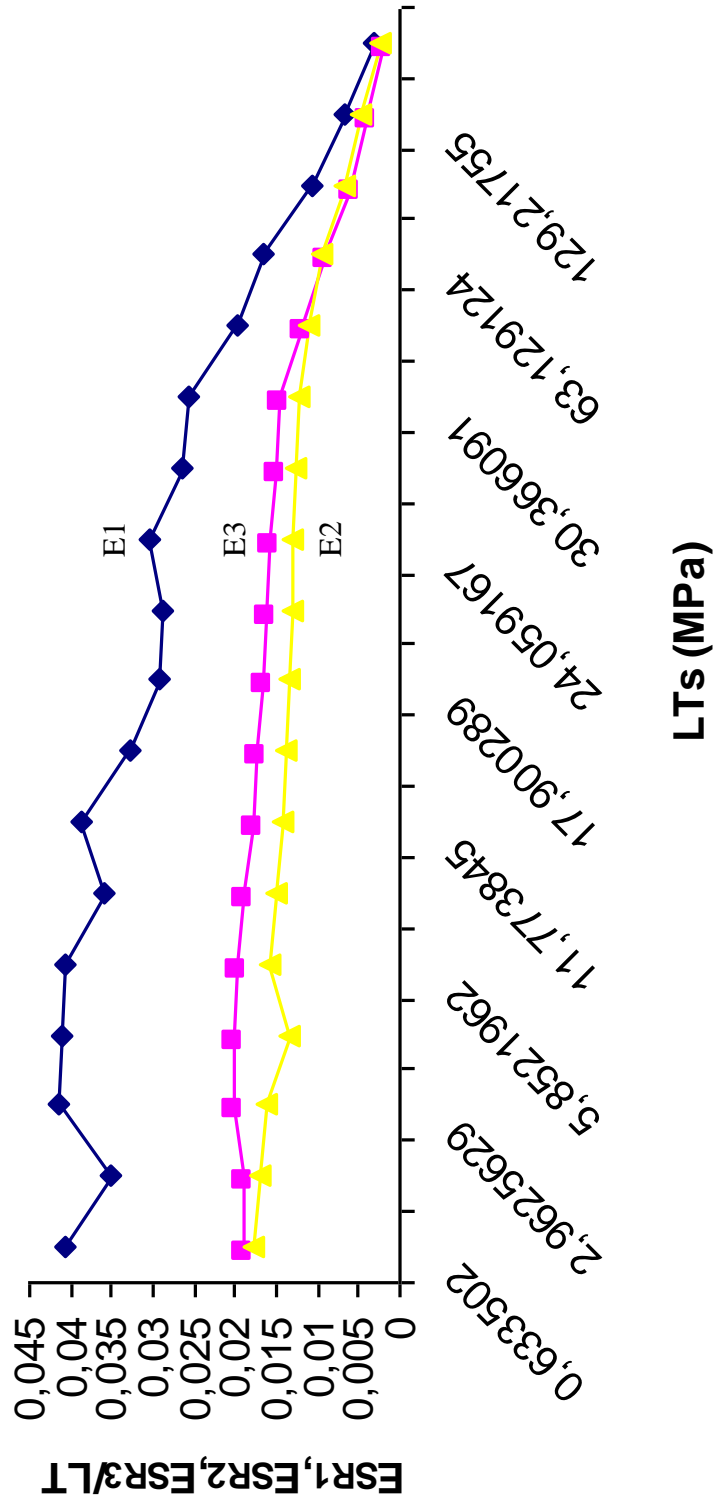
Graf č. 14 Závislost parametru PSR2/LT na LT u Creep testu.



Graf č. 15 Závislost parametru PSR3/LT na LT u Stress relaxation.



Graf č. 16 Závislost parametru ESR1, ESR2, ESR3/LT na LT u
Stress relaxation.



5. DISKUSE

5.4. Hodnocení viskoelasticity u mikrokrystalické celulosy Creep testem.

Pro hodnocení viskoelastických vlastností u farmaceutických pomocných látek dosud není vypracována jednotná metodika. V této práci se tedy vycházelo ze tří publikací.^{31,32,33)}

Creep test. Jako tzv. Creep test se označuje test tečení. Při tomto testu se tableta lisuje do daného konstantního lisovacího tlaku, pod kterým se udržuje po určitou dobu. V této době se zaznamenává pokles výšky tablety. Viskoelastické parametry se pak vypočítávají z křivky poklesu výšky tablety držené po určitou dobu pod daným konstantním lisovacím tlakem.

Mezi parametry elasticity měřené pomocí Creep testu patří parametry E_{CT1} , E_{CT2} . Mezi parametry plasticity měřené touto metodou patří parametry P_{CT1} a FP . Tyto parametry lze použít přímo, pokud se hodnotí tabletoviny pouze při jednom lisovacím tlaku. V této rigorózní práci byly jednotlivé parametry elasticity a plasticity zjišťovány při deseti lisovacích tlacích. Z tohoto důvodu byly pak celkové hodnoty viskoelastické parametry měřené touto metodou hodnoceny jako plocha pod křivkou ze záznamu závislosti daný parametr/lisovací tlak na lisovacím tlaku.

Elastické parametry E_{CT1} což je okamžitá elastická odpověď, E_{CT2} což je opožděná elastická odpověď se vypočítaly z křivky úbytku výšky v časovém úseku 0-180 sekund.

Získané hodnoty E_{CT1} a E_{CT2} jsou uvedeny v tabulce č.3 a v grafu č. 1 a 2. Výsledné hodnoty E_{CT1C} a E_{CT2C} jsou u mikrokrystalické celulosy 115,2825 a 4,97743.

V prvním časovém úseku se pružiny stlačují, čím se pružiny v tabletě stlačují lépe, tím je nižší elasticita, proto s rostoucí hodnotou parametru E_{CT1C} a E_{CT2C} se elasticita materiálu snižuje.

Mezi parametry plasticity měřené touto metodou patří parametr P_{CT1} a FP. Parametr P_{CT1} se zjišťuje v časovém úseku 100 až 180 sekund. Průběh dané křivky je v této fázi lineární, neboť elasticita se již nemění, plasticita zde však stoupá.

Získané hodnoty pro výpočet plasticity jsou uvedeny v tabulce č. 3 a v grafu č. 3, 4.

Čím je hodnota směrnice přímky nižší, tím je vyšší stlačování pístu a tím i vyšší plasticita. Při vlastním hodnocení se pak používá reciproká hodnota směrnice, proto tedy platí, že čím je hodnota plasticity vyšší, tím je vlastní plasticita nižší. Parametr celkové plasticity P_{CT1C} je $2,822 \cdot 10^6$.

Druhým parametrem plasticity je parametr FP, který se vypočítává z ypsilonových hodnot závislosti J_i na t pro 180 sekund. Jedná se o podíl P_{CT2}/E_{CT3} . V případě mikrokrytalické celulosy je hodnota tohoto parametru 0,57322. S rostoucí hodnotou tohoto faktoru roste i plasticita.

5.5. Hodnocení viskoelasticity u mikrokrytalické celulosy testem Stress relaxation.

Stress relaxation. Jako tzv. test Stress relaxation se označuje test relaxace napětí. Při tomto testu se tableta lisuje do konstantního lisovacího tlaku a udržuje se po určitou dobu konstantní výška tablety. Výška tablety je tedy konstantní po určitou dobu a sleduje se pokles lisovacího tlaku v tabletě. V případě, že by byl v tabletě zaznamenán příliš rychlý pokles tlaku, jednalo by se o 100% plastický materiál. Naopak, kdyby pokles tlaku v tabletě nebyl nezaznamenán jednalo by se o 100% elastický materiál.

Získané výsledky z tohoto testu byly zhodnoceny pomocí trojexponenciální rovnice. Elasticita byla hodnocena parametry ESR_1 , ESR_2 , ESR_3 . Tyto parametry představují pružiny v tabletě, čili jsou tzv. elastickým modulem. Získané hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafu č. 12.

Plasticita byla hodnocena parametry P_{SR1} , P_{SR2} , P_{SR3} , které představují píсты, neboli modul plasticity. Získané hodnoty pro výpočet jsou uvedeny v tab. č. 7 a v grafu č. 9,10,11.

Tyto parametry 1-3 vyjadřují tři děje. V prvním ději má parametru ESR_1 nejvyšší hodnotu, což vede k mohutnému roztažení pružiny v tabletě za účelem většího přiblížení povrchu částic. Toto přiblížení však ještě nevede ke vzniku nových vazeb, proto je vzrůst parametru plasticity P_{SR1} minimální. Ve druhém ději, který charakterizuje parametr ESR_2 dochází k menšímu uvolnění elastické energie, což vede k dalšímu přiblížení povrchu částic a k vytvoření podmínek pro vznik vazeb. Při třetím procesu má parametr ESR_3 nejnižší hodnotu, která vede ke vzniku vazeb mezi částicemi. Hodnota plasticity P_{SR3} je v tomto ději nejvyšší. U reprezentované látky jsou parametry celkové elasticity a plasticity následující : $ESR_{1C}=2,71497$, $ESR_{2C}=1,49909$, $ESR_{3C}=1,45648$, $P_{SR1C}=0,72566$, $P_{SR2C}=5,5521$, $P_{SR3C}=92,62417$.

Platí, že čím je hodnota celkové elasticity větší, tím je větší úbytek elastických sil v tabletě a tím se zvyšuje plasticita. Čili čím vyšší hodnota elasticity, tím nižší elasticita materiálu.

5.6. Porovnání viskoelastických parametrů zjištěných Creep testem a testem Stress relaxation u tří pomocných látek.

Vedle prezentované mikrokrystalické celulosy Avicelu PH 200 byly pro toto porovnání použity také získané výsledky jednotlivých celkových parametrů a to u hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu Emcompressu³⁴⁾ a laktosy Flow Lacu 100³⁵⁾. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.10.

Z výsledků porovnání elasticity u obou testů vyplývá, že nejnižší elasticitu má hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, následuje mikrokrystalická celulóza a nejvyšší elasticitu vykazuje laktosa.

Při porovnání plasticity se zjistilo, že nejvyšší plasticitu má hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, menší pak mikrokrystalická celulóza a nejmenší plasticitu má laktosa.

Pokud porovnááme laktosu a mikrokrystalickou celulózu, lze říci, že laktosa má vyšší elasticitu a nižší plasticitu, což je dáno fragmentací částic laktosy, ke které dochází během lisování. Jednotlivé mezi povrchy jsou spojeny především Wan der waalsovými silami. Vyšší elasticita laktosy pak vychází z krystalické povahy látky, nízká plasticita je dána především typem vazeb. Mikrokrystalická celulóza má vyšší plasticitu a nižší elasticitu. Nižší elasticita je dána lepším uspořádáním řetězců při lisování, vyšší plasticita je dána převažujícími vodíkovými vazbami.

Poslední porovnávanou látkou je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, který se během lisování velmi ochotně a rychle fragmentuje na velmi malé částice, což způsobuje nízkou elasticitu této látky. Vysoká plasticita je dána vznikem Wan der waalsových vazeb mezi velkými mezi povrchy jemně rozdrobených částic.

6. ZÁVĚR

6.4. Hodnocení materiálu Creep testem

6.4.1. Parametry elasticity

U mikrokryalické celulosy byly pomocí Creep testu zjištěny tyto hodnoty elasticity: $E_{CT1C} = 115,2825$

$$E_{CT2C} = 4,97743$$

6.4.2. Parametry plasticity

U mikrokryalické celulosy byly pomocí Creep testu zjištěny tyto hodnoty plasticity: $P_{CT1C} = 2,822 \cdot 10^6$

$$FP_C = 0,57322$$

6.5. Hodnocení materiálu testem Stress relaxation

6.5.1. Parametry elasticity

U sledovaného materiálu byly pomocí metody testu Stress relaxation naměřeny tyto hodnoty: $E_{SR1C} = 2,71491$

$$E_{SR2C} = 1,49909$$

$$E_{SR3C} = 1,45648$$

6.5.2. Parametry plasticity

U sledovaného materiálu byly pomocí metody testu Stress relaxation naměřeny tyto hodnoty: $P_{SR1C} = 0,72566$

$$P_{SR2C} = 5,5521$$

$$P_{SR3C} = 92,62417$$

6.6. Porovnání viskoelastických vlastností u tří pomocných látek

Elasticita stoupala v pořadí Emcompress, Avicel, Flow Lac, plasticita klesala v pořadí Emcompress, Avicel, Flow Lac.

7. SOUHRN

V této práci byla hodnocena viskoelasticita u mikrokryalické celulosy a byly porovnány viskoelastické parametry u tří pomocných látek. Viskoelasticita byla hodnocena pomocí dvou testů. První test se označuje jako Creep test. V tomto testu se udržovala požadovaná nastavená lisovací síla konstantní a to po dobu 180s. Během této doby se snižovala výška tablety. Změna výšky tablety byla zaznamenána a tento záznam se použil na výpočet Creep testu. Mezi parametry elasticity získané touto metodou patří parametry F_{CT1}, F_{CT2} a mezi parametry plasticity P_{CT1}, FP . Platí, že s rostoucí hodnotou parametrů F_{CT1}, F_{CT2} se snižuje elasticita, s rostoucí hodnotou FP roste plasticita a čím je hodnota P_{CT1} vyšší, tím je vlastní plasticita nižší. Druhým testem byl test Stress relaxation. Při tomto testu se tableta dolisoval do přednastaveného lisovacího tlaku, při jehož dosažení se zastavil horní trn lisovacího přístroje, čímž zůstala výška tablety konstantní. Zaznamenával se pokles síly v tabletě a to po dobu 180s. Mezi elastické parametry získané touto metodou patří parametry ESR_1, ESR_2, ESR_3 , mezi plastické parametry pak PSR_1, PSR_2, PSR_3 . Platí následující: s rostoucí hodnotou P roste plasticita materiálu, s rostoucí hodnotou E taktéž roste plasticita materiálu a to z důvodu vyššího úbytku sil v tabletě. Při porovnání tří pomocných látek elasticita stoupala v pořadí Emcompress, Avicel, Flow Lac a plasticita klesala v pořadí Emcompress, Avicel, Flow Lac.

ABSTRACT:

In this dissertation the viscoelasticity of the most common excipient microcrystalline cellulose was evaluated and viscoelastic parameters were compared to three substances. Viscoelasticity was evaluated by two methods. The first method is Creep test. In this analyze the compression force is constant and hold for 180s. During this time height of the tablet was lowered. The differences of tablet height was noted and used for calculation in Creel test. Parameters of elasticity got by this method are FCT1, FCT2 and parameters of plasticity are PCT1, FP.

When the parameters of elasticity increase the elasticity decrease. When the parameter FP increases the plasticity increases too. The higher the value of PCT1 is

the lower is the plasticity.

Stress relaxation is the second method. In this analyze height of tablet is constant and decline compression force is recorded. In this analyze we noted the decline for 180 sec. In this way we get parameters of elasticity ESR1, ESR2, ESR3 and parameters of plasticity PSR1, PSR2, PSR3.

The plasticity increases when parameter P increases. Comparing three substances the elasticity increases in-line Emcompress, Avicel, Flowlac and the elasticity decreases in-line Emcompress, Avicel, Flowlac.

8. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] **ČESKÝ LÉKOPIS 2002**, Praha, Grada Publishing s.r.o. 2002, 3056-3060
- [2] **KIBBLE, A. H.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd Edition. Washington, American Pharmaceutical Association 2000. s. 132-135.
- [3] **ŘEHULA, M. :** Přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku. (Přednášky). Hradec Králové 2004. Univerzita Karlova, Fakulta farmaceutická.
- [4] **CHALABALA, M. et al.:** Technologie léků. 2. vyd. Praha, Galén 2001. s. 238-250
- [5] **ŘEHULA, M.:** osobní sdělení
- [6] **DI MARTINO, P. et al.:** Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. J. Cryst. Growth, 243, 2002, s. 345-355.
- [7] **DI MARTINO, P., SCOPPA, M., JOIRIS, J. :** The spray drtiny of acetazolamide as Metod to jodidy crystal properties and to improve compression behaviour. Int. J. Pharm., 213, 2001, s. 209-221.
- [8] **GERAKANI, H. A., JAMES, J. L. :** Highly compressiblke paracetamol-II. Compression properties. Int. J. Pharm., 208, 2000, s. 101-110.
- [9] **MAARSCHALK, K.V. et al.:** Porosity expansion of tablet as a result of bonding and deformation of particulate solids. Int. J. Pharm., 140, 1996, s. 185-193.
- [10] **PICKER, K. :** The use of carrageenan in mixture with microcrytsalline cellulose and its functionality for making tablets. Europ. J. Pharm. And Biopharm., 48, 1999, s. 27-36.
- [11] **PICKER, K. :** Matrix Tablet sof Carrageebabs. I. A Compaction Study. Drug Dev. Ind. Pharm., 25(3), 1999, s. 329-337.
- [12] **PERALES, M.C. et al.:** Constans compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direkt compression. Int. J. Pharm., 132, 1990, s. 131-188.
- [13] **MALAMATARIS, S., BAIE, S.B. :** Plasto-elasticity and tableting of Paracetamol, Avicel and other Powder.
- [14] **BERGGREN, J., FRENNING, G., ALDERBORN, G.:** Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. Europ. J. Pharm. Sci., 22, 2004, s. 191-200.

- [15] **PESONES, T., PARONEN, P.:** Compressional behaviour of an agglomerated cellulose powder. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (4), 1990, s. 591-612.
- [16] **HORISAWA, E. et al.:** Influence of Granulating Method on Physical and Mechanical Properties, Compression Behaviour, and Compactibility of Laktose and Microcrystalline Celulose Granules. *Drug. Devel. and Ind. Pharm.*, 26, 2000, s. 583-593.
- [17] **RUEGGER, C.E., CELIK, M.:** The influence of Varying Precompaction and Main Compaction Profile Parameters on the Mechanical Strength of Compact. *Pharm. Dev.*, 5 (4), 2000, s. 495-505.
- [18] **MEDINA, M., KUMAR, V.:** Evaluation of cellulose II powder as a potential multifunction excipient in tablet formulation. *Int. J. Pharm.*, 322, 2006, s. 31-35.
- [19] **MELIA, C.D., HARDY, I.J., COOK, W.G.:** Compression And compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose as a hydrophilic matrix carrier. *Int. J. Pharm.*, 311, 2006, s. 26-32.
- [20] **NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M.H., FORD, J.L.:** The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int. J. Pharm.*, 126, 1995, s. 189-197.
- [21] **KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.:** Apparent Young's modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipient. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 21, 2004, s. 197-207.
- [22] **KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.:** Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 24, 2005, s. 169-177.
- [23] **PILPEL, N., MALAMATARIS, S.:** Plastoelasticity and tableting of single and multicomponents powders. *Pharm. Technology*, 69, 1992, s. 195-201.
- [24] **HIESTAND, E., WELLS, J.:** *J. Pharm. Sci.*, 66, 1997, s. 510.
- [25] **RUEGGER, C.E., CELIK, M.:** The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev.*, 5(4), 2000, s. 485-494.
- [26] **RAHMOUNI, M., LENAERTS, V. :** Influence of Physical Parameters and Lubricants on the Compaction Properties of Granulated and Non-

granulated Cross-linked Hight Amylase Starch. Chem. Pharm. Bull., 50(9), 2002, s. 1155-1162

[27] **HWANG, R., PECK, G.R.** : Tablet Relaxation and Physicomechanical Stability of Laktose, microcrystalline Celulose, and Dabasic kalcium Phosphate. Pharm. Tech., november, 2001, s. 54-80.

[28] **UHUMWANGO, M. U., OKOR, R.S.** : Anomalous effect of compression pressure on the brittle fracture tendency of alfa celuloze tablets. Int. J. Pharm., 284, 2004, s. 69-74

[29] Instruction manual for materials testiny machines T1-FR050TH.A1K, Zwick GmbH and Co. Ulm 2002.

[30] Manuál-Výškoměr Digimatic Height Gage HDS. MITUTOYA.

[31] **TSARDAKA, K. D., REES, J. E.** : Apparent viscosity of particulate solids determined using creep test analysis. Powder Technology, 76, 1993, s. 221-224.

[32] **TSARDAKA, K. D., REES, J. E.** : Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep test. J. Pharm. Pharmacol., 41, 1989, s. 28p

[33] **BONACUCINA, G., CESPI, M., MISICI-FALZI, M., PALMIERI, G. F.** : Mechanical characterisation of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. Eur. J. Pharm. Biopharmacy, 67, 2007, s. 277-283.

[34] **HOŘÍNKOVÁ, P.** : Viskoelastické charakteristiky hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, 2008.

[35] **PATOČKOVÁ, S.** : Viskoelastické charakteristiky laktózy Flowlac 100. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, 2008.

